SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002995- -00011-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-300486- -00000-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 498/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 DIC 2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002995- -00011-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

DIRECCIÓN DE NUE
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-300486- -00000-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa: Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación: ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Suiza	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza	Basilea

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA	C.C. 39.690.713	53.215
Apellidos y Nombre	**Documento de Identificación**	**Tarjeta Profesional**

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número Telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente	**Expediente**	**Expediente**
_____	12-002.995	_____
De: _____	De: 12-002.995	De: _____
A: _____	A:	A: _____

5. Comprobante de Pago No. 13-123903 **Fecha:** Dic. 2, 2013

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma		
ALICIA LLOREDA RICAURTE		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	**Firma**
C.C. 39.690.713 de Usaquén		**53.215**
Identificación		Tarjeta Profesional

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 12 / 26 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 3

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-2995	11	7
2	13-300486	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El co Anexo contiene un total de 7 Archivos 7 en Formato pdf, los cuales fueron procesados.

grisdda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123903

Bogotá D.C., Diciembre 02 de 2013 - 16:53:14

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198700	02/12/2013	50.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002995- -00011-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-300486- -00000-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 114253

Bogotá D.C., Noviembre 12 de 2013 - 16:57:20

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	433561855	12/11/2013	19.570.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-002995- -00011-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-300486- -00000-0000
Fecha: 2013-12-26 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 10-01-12
(51) Clasificación Internacional: C07D 498/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

(72) Inventor(es): BLAQUIERE, Nicole; DO, Steven; DUDLEY, Danette; FOLKES, Adrian J.; HEALD, Robert; HEFFRON, Thimothy; JONES, Mark; KOLESNIKOV, Aleksandr; NDUBAKU, Chudi; OLIVERO, Alan G.; PRICE, Stephen; STABEN, Steven y WANG, Lan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	*(33)* ***País***
	61/246,381	28-09-09	US
	61/330,685	03-05-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-10
No. de solicitud: ***PCT/EP2010/064208***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***31-03-11***
No. Publicación: ***WO 2011/036280 A1***

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA**

(57) Reiv. 1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 10-01-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 498/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

(72) Inventor(es):): BLAQUIERE, Nicole; DO, Steven; DUDLEY, Danette; FOLKES, Adrian J.; HEALD, Robert; HEFFRON, Thimothy; JONES, Mark; KOLESNIKOV, Aleksandr; NDUBAKU, Chudi; OLIVERO, Alan G.; PRICE, Stephen; STABEN, Steven y WANG, Lan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/246,381	28-09-09	US
	61/330,685	03-05-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-12

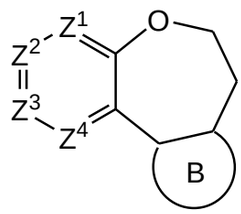
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-10
No. de solicitud: ***PCT/EP2010/064208***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***31-03-11***
No. publicación: ***WO 2011/036280 A1***

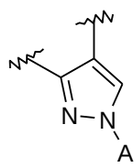
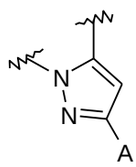
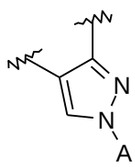
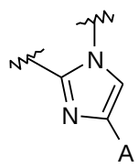
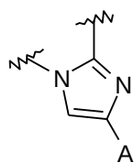
(54) Titulo: **COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA**

Reiv. 1

1. Compuestos de la fórmula I:



estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
Z^1 es CR^1 o N;
Z^2 es CR^2 o N;
Z^3 es CR^3 o N;
Z^4 es CR^4 o N;
B es un anillo pirazolilo, o imidazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina y elegido entre las estructuras:

 (a),
 (b)
 (c),
 (d),
 (e),

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, –CN, $–COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)OR^{10}$,–(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,
dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $–SR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(O)R^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–CONR^{10}R^{11}$, oxo y $–OR^{10}$;
A se elige entre $–C(=O)NR^5R^6$, $–NR^5R^6$, heterociclilo C_2-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, donde dichos heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)OR^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$,–(alquileno C_1-C_{12})OR^{10},–(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–

(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,
en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $–SR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(O)R^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–CONR^{10}R^{11}$ y $–OR^{10}$;
R^5 se elige entre H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–NH_2$, $–NO_2$, $–N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$ y $-S(O)_2CH_3$;
R^6 se elige entre alquilo C_1-C_{12}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20} y arilo C_6-C_{20}, cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2C_6H_5$, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–C(O)CH_3$, $–NH_2$, $–NO_2$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2CH_3$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, fenilo, piridinilo, tetra-hidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C{\equiv}CR^{13}$, $-CH=CHR^{13}$ y $–C(=O)NR^{10}R^{11}$;
o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, $–CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $–CH_2C_6H_5$, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidro-furano-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoílo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluor-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $–NO_2$, $NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–N(CH_2CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2S(O)_2NHCH_3$, $–CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $–S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ y $–S(O)_2CH_3$;
R^{10}, R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12}, –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $–CH_2CH(CH_3)OH$, $–CH_2CO_2H$, $–CH_2CO_2CH_3$, $–CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $–CH_2C_6H_5$, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–C(O)CH_3$, $-C(O)CH(OH)CH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $–NO_2$, $–N(CH_3)_2$, $–N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), –OH, $-OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OP(O)(OH)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–CH_2S(O)_2NHCH_3$, $–CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $–S(O)_2CH_2CH_3$, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; o
R^{10} y R^{11} si están unidos a un átomo de nitrógeno, entonces junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$; y
R^{13} se elige entre H, F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, –CN, $–CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CON(CH_3)_2$, $–NO_2$ y $–S(O)_2CH_3$.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 10-01-12

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/246,381	28-09-09	US
61/330,685	03-05-10	US

(51) Int Cl: C07D 498/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

(72) Inventor(es): BLAQUIERE, Nicole; DO, Steven; DUDLEY, Danette; FOLKES, Adrian J.; HEALD, Robert; HEFFRON, Thimothy; JONES, Mark; KOLESNIKOV, Aleksandr; NDUBAKU, Chudi; OLIVERO, Alan G.; PRICE, Stephen; STABEN, Steven y WANG, Lan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-10
No. de solicitud: ***PCT/EP2010/064208***

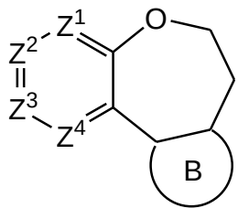
(87) Publicación internacional
Fecha: ***31-03-11***
No. publicación: ***WO 2011/036280 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA**

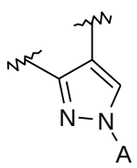
Resumen - Reivindicación(es):

Reiv. 1.-

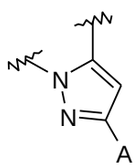
1. Compuestos de la fórmula I:



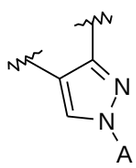
estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
Z^1 es CR^1 o N;
Z^2 es CR^2 o N;
Z^3 es CR^3 o N;
Z^4 es CR^4 o N;
B es un anillo pirazolilo, o imidazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina y elegido entre las estructuras:



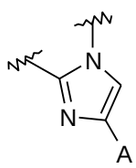
(a),



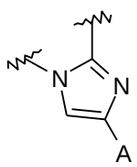
(b)



(c),



(d),



(e),

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, –CN, $–COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-

C_{12})C(=O)OR^{10},–(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, –SR^{10}, –$S(O)_2R^{10}$, –$S(O)_2NR^{10}R^{11}$, -$NR^{10}R^{11}$, –$NR^{12}C(O)R^{10}$, –CO_2R^{10}, –$C(O)R^{10}$, –$CONR^{10}R^{11}$, oxo y –OR^{10};

A se elige entre –$C(=O)NR^5R^6$, –NR^5R^6, heterociclilo C_2-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, donde dichos heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, -COR^{10}, –CO_2R^{10}, –$C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, –$C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, –$C(=O)NR^{10}R^{11}$, –NO_2, –$NR^{10}R^{11}$, –$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –$NR^{12}C(=O)OR^{11}$, –$NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, -$NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, –NR^{12}(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –NR^{12}(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, -NR^{12}(alquileno C_1-C_{12})-$C(=O)NR^{10}R^{11}$, –OR^{10}, –$S(O)_2R^{10}$, –$C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –$C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, –$C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})C(=O)OR^{10}, -(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$,–(alquileno C_1-C_{12})OR^{10},–(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, –SR^{10}, –$S(O)_2R^{10}$, –$NR^{10}R^{11}$, –$NR^{12}C(O)R^{10}$, –CO_2R^{10}, –$C(O)R^{10}$, –$CONR^{10}R^{11}$ y –OR^{10};

R^5 se elige entre H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, –CO_2H, –$CONH_2$, –$CONHCH_3$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$, -$NHCOCH_3$, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3, –$S(O)_2NH_2$ y -$S(O)_2CH_3$;

R^6 se elige entre alquilo C_1-C_{12}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20} y arilo C_6-C_{20}, cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CH_3, –CH_2OH, –$CH_2C_6H_5$, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$C(O)CH_3$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, -$NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, –OCH_3, –OCH_2CH_3, –$S(O)_2NH_2$, –$S(O)_2CH_3$, -C(=O)NR^{10}(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, fenilo, piridinilo, tetra-hidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C≡CR^{13}, -CH=CHR^{13} y –C(=O)$NR^{10}R^{11}$;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, –CH_2OH, -CH_2CH_2OH, –$CH_2C_6H_5$, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidro-furano-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoílo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluor-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$CONH_2$, –$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$, -$COCF_3$, -$COCH_3$, -$COCH(CH_3)_2$, –NO_2, $NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, -NCH_3COCH_3, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, –$CH_2S(O)_2NHCH_3$, –$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NHCH_3$, -$S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2N(CH_3)_2$ y –$S(O)_2CH_3$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12}, –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CH_3, -CH_2CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CH_2OH, –CH_2OCH_3, –CH_2CH_2OH, –$C(CH_3)_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, –$CH_2CH(CH_3)OH$, –CH_2CO_2H, –$CH_2CO_2CH_3$, –CH_2NH_2, -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, –$CH_2C_6H_5$, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$C(O)CH_3$, -C(O)CH(OH)CH_3, –CO_2CH_3, –$CONH_2$, –$CONHCH_3$, –$CON(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_2CONH_2$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, –$NHCOCH_3$, –$NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), –OH, -$OCH_3$, –$OCH_2CH_3$, –$OCH_2CH_2OH$, –$OP(O)(OH)_2$, –$SCH_3$, –$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2NH_2$, –$S(O)_2N(CH_3)_2$, –$CH_2S(O)_2NHCH_3$, –$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, -$S(O)_2NHCH_3$, –$S(O)_2CH_2CH_3$, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; o

R^{10} y R^{11} si están unidos a un átomo de nitrógeno, entonces junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CH_3, -CH_2OH, -$CH_2C_6H_5$, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$CONH_2$, –$CONHCH_3$, –NO_2, -$N(CH_3)_2$, -$NHCOCH_3$, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, –OCH_3, –OCH_2CH_3, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2CF_3, -CH_2CH_2OH y -$C(CH_3)_2OH$; y

R^{13} se elige entre H, F, Cl, Br, I, –CH_3, –CH_2CH_3, –CN, –CF_3, -$CH_2N(CH_3)_2$, –CH_2OH, –CO_2H, –$CONH_2$, –$CON(CH_3)_2$, –NO_2 y –$S(O)_2CH_3$.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
   Cancillería de Estado
   de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urcoechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2006.

F. Hoffmann-La Roche AG

ppa. Fridolin Klausner
Holder of procuration

i.v. Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos ciudadanos y residentes suizos a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea**, **Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 Junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August , 2004 , personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.08.2004
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4 Nr. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by ..... Dr. ...

..... P. Kuster

3. in his/her function as ..... Dr. Notar

4. and certified by the seal of the ..... Gerichts

.....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. no. 8835 / 13 336

9. Seal/stamp: 10. Signature:

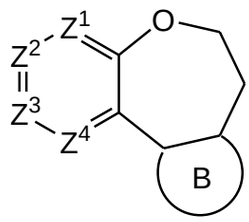
.....

Ruedi Egg

STATE CHANCERY * BASLE · CITY *

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I:



estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

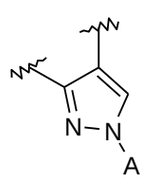
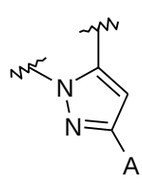
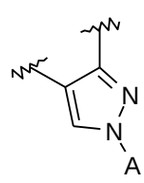
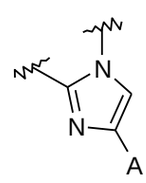
Z^1 es CR^1 o N;

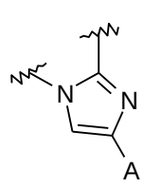
Z^2 es CR^2 o N;

Z^3 es CR^3 o N;

Z^4 es CR^4 o N;

B es un anillo pirazolilo, o imidazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina y elegido entre las estructuras:

 (a),  (b)  (c),  (d),

 (e),

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8,

alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, -(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)-(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)-(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})C(=O)OR^{10},-(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, -(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, -(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}-(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}-(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}-(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)-(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, oxo y $-OR^{10}$;

A se elige entre $-C(=O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, heterociclilo C_2-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, donde dichos heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos

con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)OR^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$,–(alquileno C_1-C_{12})OR^{10},–(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ y $-OR^{10}$;

R^5 se elige entre H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

R^6 se elige entre alquilo C_1-C_{12}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20} y arilo C_6-C_{20}, cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, fenilo, piridinilo, tetra-hidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C{\equiv}CR^{13}$, $-CH{=}CHR^{13}$ y $-C(=O)NR^{10}R^{11}$;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidro-furano-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoílo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo,

ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluor-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, –CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-NO_2$, $NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, –OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12}, –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C_6H_5$, –CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(OH)CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), –OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; o

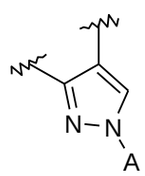
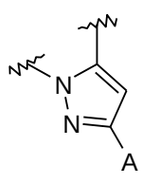
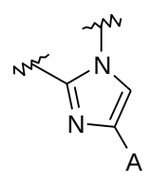
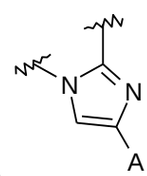
R^{10} y R^{11} si están unidos a un átomo de nitrógeno, entonces junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$,

$-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$; y

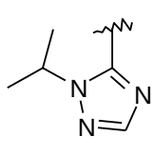
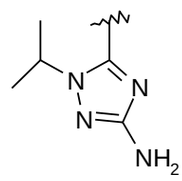
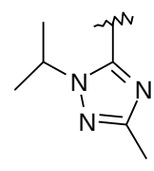
R^{13} se elige entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$ y $-S(O)_2CH_3$.

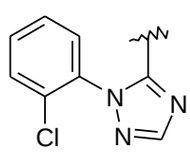
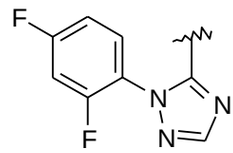
2. Los compuestos de la reivindicación 1, en los que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; y Z^4 es CR^4.

3. Los compuestos de la reivindicación 1 ó 2, en los que B es una estructura de la fórmula (a), (b), (c) o (d):

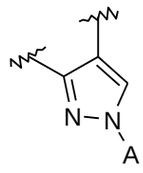
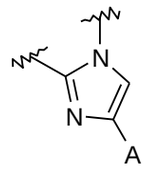

(a),

(b),

(d), o

(e).

4. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que A es $-C(=O)NR^5R^6$, en el que R^5 es CH_3 y R^6 es fenilo sustituido por uno o más F o un grupo de la fórmula (ii), (iii), (iv), (v), o (vi):

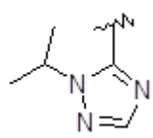
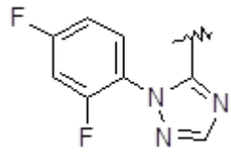

(ii),

(iii),

(iv),


(v),

(vi)

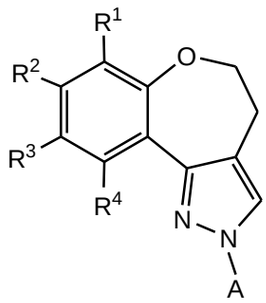
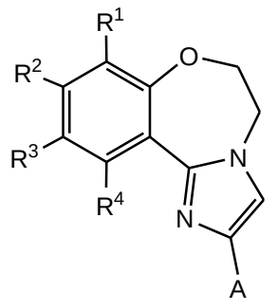
5. Los compuestos de la reivindicación 4, en los que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; y Z^4 es CR^4; B es una estructura de la fórmula (a) o (d):

 (ii) o  (vi);

y A es un grupo de la fórmula (ii) o (vi):

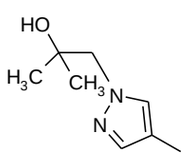
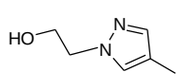
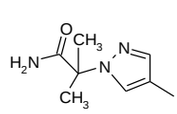
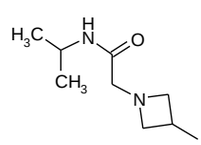
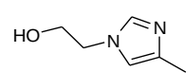
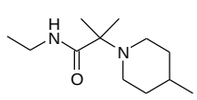
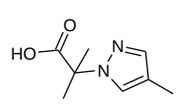
 (ii) o  (vi).

6. Los compuestos de la reivindicación 1 de la fórmula Ih o Ii:

 Ih  Ii

en las que R^1, R^2, R^3, R^4 y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

7. Los compuestos de la reivindicación 6 de la fórmula Ih, en la que R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, Br, $-C(O)NH_2$ o 1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-ilo, R^3 es hidrógeno o piperidin-4-ilo, R^4 es hidrógeno y A es 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo o 2-clorofenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo; o de la fórmula Ii, en la que R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, F o un grupo de la fórmula

 ,  ,  ,  ,  ,  o  ;

R^3 es hidrógeno o $-C(O)NH_2$; R^4 es hidrógeno y A es 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo, 1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo, 1-isopropil-3-amino-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo o 1-(2-clorofenil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo.

8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y un vehículo, lubricante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y que opcionalmente contiene además un agente terapéutico adicional elegido entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

9. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico o profiláctico del cáncer.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico del cáncer.

11. Un kit para tratar un estado patológico mediado por la PI3K, que consta de (a) una primera composición farmacéutica que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6; y (b) las instrucciones de uso.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

N-(2,4-difluorfenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pirazol

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-8-bromo-4,5-di-hidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-di-hidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol-8-carboxamida

2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-N-metil-4,5-di-hidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)(S-dioxotio-morfolino)metanona

(4-(2-hidroxipropan-2-il)-piperidin-1-il)(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-metanona

9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]-pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)(S-dioxotio-morfolino)metanona

(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]-pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metanona

N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carboxamida

(4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carboxamida

(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona

morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)metanona

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)(4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il)metanona

N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-(isoxazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

N-(1H-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)piperazin-1-il)etanol

(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona

9-(piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina

N-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)-pirazin-2-amina

2-hidroxi-1-(4-((2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)piperazin-1-il)etanona

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida

(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)(4-isopropil-piperazin-1-il)metanona

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida

2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida

N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida

4-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)piperazin-2-ona

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)etanol

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

9-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol

2-(4-isopropil-4H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-N-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(metil-sulfonil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina

1-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)etanona

2-hidroxi-1-(3-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)etanona

2-hidroxi-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanona

9-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina

((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-metanona

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-piperid-4-il-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pirazol

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-acetamida

N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina

N-metil-2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-metil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida

(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-metanona

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(S-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(triazol-4-ilmetil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-isopropil-azetidin-3-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-metoxi-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-etanol

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(1-(2-(metilsulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-acetamida

N-hidroxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azuleno

2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol

1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-acetamida

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-etanol

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-di-hidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

10-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

[4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-metanol

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ol

1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)azetidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-acetamida

(1-aminociclopropil)(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)metanona

9-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

1-(4-(2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanamida

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

9-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

N-isopropil-2-(3-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)acetamida

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-etanol

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-il)etilsulfonil)azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropanamida

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol

2-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol

2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-2-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N-metilacetamida

1-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida

ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)triazol-2-amina

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol

2-(2-(9-(1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metil-acetamida

N,N-dietil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina

9-(1H-imidazol-5-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

2-hidroxi-1-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

(2S)-2-hidroxi-1-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)propan-1-ona

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol

2-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)-etanol

5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-10-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
9-(5-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carbonitrilo
N-(5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)triazol-2-il)acetamida
9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]tri-azol[1,5-d][1,4]oxazepina
9-bromo-2-(1-isopropil-3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
5-(9-(5-fluorpiridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanamida
2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(tria-zol-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-N,N-di-metilpirimidin-2-amina
5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-N-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
N-isopropil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida
2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida

ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico

1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

5-(9-fluor-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

2-(4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)etanol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amina

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-ilamino)-propano-1,2-diol

3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona

9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amina

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-ilamino)-propano-1,2-diol

3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

2-(5-(9-ciclopropil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(2-metil-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol

1-(4-(2-(3-(hidroximetil)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

N-tert-butil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida

N-etil-2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida

N-isopropil-2-(4-(2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]-oxazepina

10-fluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

5-(10-fluor-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

9,10-difluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(4-(2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanol

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida

1-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol

9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

2-(2-etoxifenil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(3-isopropilfenil)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(2-etilfenil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(2-isopropilfenil)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(3-(trifluormetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)acetamida

2-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)etanol

1-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

(3R,4R)-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-3-ol

cis/trans-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica

2-(5-(9-bromo-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-acetamida

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-il)-piperazin-2-ona

2-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

2-(1-isopropil-3-(metoxi-metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-metoxi-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepina

9-fluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

5-(9,10-difluor-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

9-bromo-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

9-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

(5-(5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-propanamida

9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

1-(5-(5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina
cis-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica
trans-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica
2-((1R,3R,5S)-3-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-8-il)acetamida
2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-8-il)acetamida
2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepina
4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperazin-2-ona
4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperazin-2-ona

4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona
(3R,4S)-4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-3-ol
2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)acetamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9(8H)-ona

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N-metil-acetamida

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida

ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)acético

1-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)urea

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-piperidina-4-carboxamida

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-4-ol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-morfolino-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepina

N-isopropil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acetamida

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9-il)azetidina-3-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-propanamida

(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-propanamida

2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

(2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metanamina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida

2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)acetamida

N-hidroxi-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-acetamida

(9-(1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)(S-dioxotiomorfolino)metanona

1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)urea

(2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-metanamina

9-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxo-etil)piperidin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-isopropil-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ol

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirazolidina-3,5-diona

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2,2,2-tri-fluoretil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metilamino)-2-metil-propan-2-ol

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-metil-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amina

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)azetidin-3-ol

(3R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidin-3-ol

(1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-4-il)metanol

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2R)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

(5-(9-cloro-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida

(5-(9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

(2S)-1-(2-(1-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3,3-dimetilpirrolidina-2-carboxamida

(5-(9-(dimetilamino)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida

1-isopropil-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-3-carboxamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3-metilpirrolidina-2-carboxamida

(2S,4R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-4-metoxipirrolidina-2-carboxamida

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3-metoxipirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-ciclohexil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de etilo

(5-(9-(dimetilamino)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-metil-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

(5-(9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol

9-cloro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(2-metilbencil)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N,N-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carbonitrilo

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carbonitrilo

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-acetamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)acetamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-2-metilpropanamida

(2S,4R)-4-ciano-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

5-(9-ciclopropil-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

5-(10-fluor-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-propanamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

(3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-3-carbonitrilo

N-((1H-pirazol-5-il)metil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-amina

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propan-1-ol

2-(1-isopropil-3-(metoxi-metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metil-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

5-(10-ciclopropil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-3-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carbonitrilo

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-ilamino)acetamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)etano-sulfonamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

9-(difluormetil)-2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etanol

2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-3-metilbutanamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carbo-nitrilo

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metilsulfonil)bencil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

1-(2-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)etil)pirrolidin-2-ona

2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)acetamida

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida

2-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)(metil)-amino)acetamida

N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(10-(trifluormetil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

2-(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanol

8-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-3,8-di-azabiciclo[3.2.1]octan-2-ona

3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida

2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-ol

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidina-2-carboxamida

(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-morfolina-3-carboxamida

2-metil-2-(2-(1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida

(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida

2-(2-(3-metil-1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)acetamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(2-(metil-sulfonil)fenil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)benzamida

9-(2-etilfenil)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

(2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)fenil)metanol

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

10-(difluormetil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina

1-isopropil-5-(10-(trifluor-metil)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-oxi)propanamida

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-oxi)propanamida

N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-ol

ácido 2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)acético

9-(difluormetoxi)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-oxi)butanamida

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-oxi)butanamida

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)acetamida

3-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)metil)-oxetan-3-amina

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida

9-etil-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida

(2S)-3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)butanamida

(2R)-3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)butanamida

3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de etilo

3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

ácido 3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico

9-isopropoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(oxetan-3-il-oxi)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

9-etoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(2,2,2-trifluor-etoxi)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

ácido (2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanoico

(2S)-3-hidroxi-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-butanamida

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metoxi-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-metoxi-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

9-etoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

9-isopropoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoretoxi)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
9-ciclopropoxi-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
9-ciclobutoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
9-ciclobutoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
N-((3-aminooxetan-3-il)-metil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina
(3-amino-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-3-il)metanol
2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida
1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-ciclopropanocarboxamida
2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-ciclopropanocarboxamida
(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida
2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)ciclo-propanocarboxamida
(2S)-3-hidroxi-2-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida
2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)pentanamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)-4-metil-pentanamida

9-ciclopropoxi-2-(1-iso-propil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)-3-metil-butanamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iltio)propanamida

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iltio)propanamida

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidina-2-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-propanamida

(2S)-2-(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)propanamida

(2S)-4-hidroxi-2-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida

(2S)-3-metoxi-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ilamino)-propanamida

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperazina-2-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)propanamida

(2S)-2-(2-(1-tert-butil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

(2S)-2-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida

carbamato de (2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metilo

(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

2-ciclopropil-2-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)acetamida

(2S)-2-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)(metil)-amino)propanamida

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-azetidina-2-carboxamida

1-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)-1-metilurea

(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidina-2-carboxamida

(2S)-2-(2-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-10-fenil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

1-isopropil-5-(10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

1-isopropil-5-(10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

1-(2-clorofenil)-5-(10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

10-(4-clorofenil)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

5-(10-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

10-(4-clorofenil)-2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

1-(2-clorofenil)-5-(10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

1-(2-clorofenil)-5-(10-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

9-(4-clorofenil)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

9-(4-clorofenil)-2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

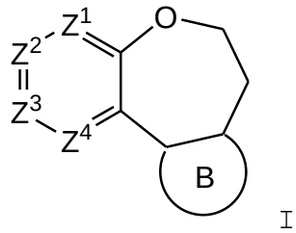
5-(9-(4-clorofenil)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

1-(2-clorofenil)-5-(9-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

"COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA"

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN.

La invención se refiere a compuestos de benzoxazepina de la fórmula I



I

incluidos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Z^1 es CR^1 o N; Z^2 es CR^2 o N; Z^3 es CR^3 o N; Z^4 es CR^4 o N; y B es un anillo pirazolilo, imidazolilo o triazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina, dichos compuestos tienen actividad anticancerosa y, más específicamente, inhiben la actividad de la quinasa PI3.

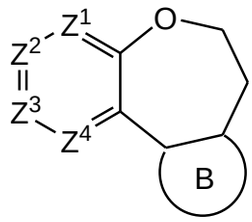
SECTOR: Industria farmacéutica, específicamente compuestos heterocíclicos que comprenden sistemas orto-condensados con tres heteroanillos, donde al menos un anillo incluye un átomo de nitrógeno; composiciones farmacéuticas que los comprenden, las cuales son útiles como agentes antineoplásicos.

"COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICANCEROSA"

La invención se refiere en general a compuestos con actividad anticancerosa y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la quinasa PI3. La invención se refiere también a métodos para utilizar los compuestos en el diagnóstico o tratamiento de células de mamíferos "in vitro", "in situ" o "in vivo" o de estados patológicos asociados.

La presente invención proporciona compuestos de benzoxazepina y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y/o trastornos modulados por las quinasas PI3.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

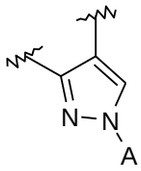
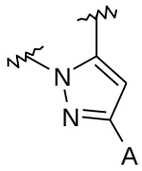
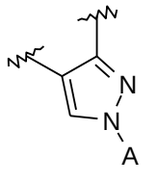
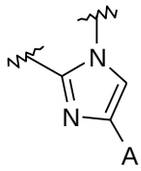
Z^1 es CR^1 o N;

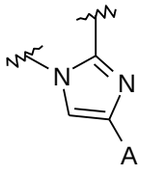
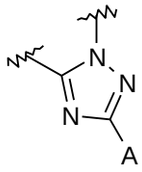
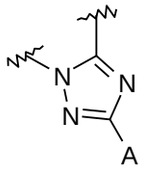
Z^2 es CR^2 o N;

Z^3 es CR^3 o N;

Z^4 es CR^4 o N;

B es un anillo pirazolilo, imidazolilo o triazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina y elegido entre las estructuras:

 (a),  (b),  (c),  (d),

 (e),  (f),  (g)

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)OR^{10}$,

–(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-$NHC(=O)$–(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $–SR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(O)R^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–CONR^{10}R^{11}$, oxo y $–OR^{10}$;

A se elige entre $–C(=O)NR^5R^6$, $–NR^5R^6$, arilo C_6-C_{20}, heterociclilo C_2-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, dichos arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo

C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})C(=O)OR^{10}, -(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ y $-OR^{10}$;

R^5 se elige entre H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, –OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

R^6 se elige entre alquilo C_1-C_{12}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20} y arilo C_6-C_{20}, cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, –CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$,

$-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, fenilo, piridinilo, tetrahidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH=CHR^{13}$ y $-C(=O)NR^{10}R^{11}$;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidro-furano-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoílo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluor-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$,$-NO_2$, $NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

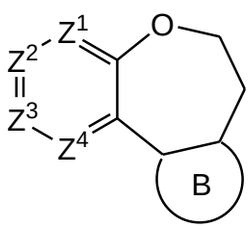
R^{10}, R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12}, $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$,

$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(OH)CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$; y

R^{13} se elige entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$ y $-S(O)_2CH_3$.

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

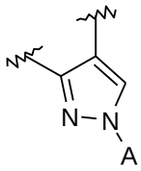
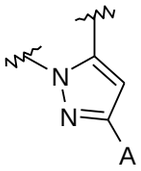
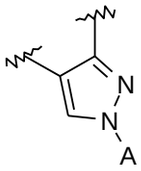
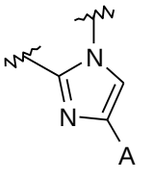
Z^1 es CR^1 o N;

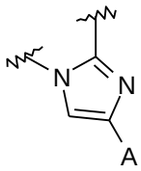
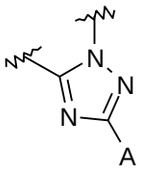
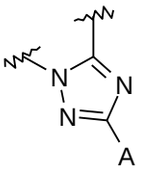
Z^2 es CR^2 o N;

Z^3 es CR^3 o N;

Z^4 es CR^4 o N;

B es un anillo pirazolilo, imidazolilo o triazolilo fusionado con el anillo de la benzoxazepina y elegido entre las estructuras:

 (a),  (b),  (c),  (d),

 (e),  (f),  (g)

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, $-$(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), $-$(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), $-$(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)$-$(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-

arilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})C(=O)OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, -(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $–SR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(O)R^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–CONR^{10}R^{11}$, oxo y $–OR^{10}$;

A se elige entre $–C(=O)NR^5R^6$, $–NR^5R^6$, arilo C_6-C_{20}, heterociclilo C_2-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, dichos arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, $-NR^{12}$(alquileno C_1-C_{12})-$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})R^{10}, alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20}, –(carbociclilo C_3-C_{12})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}),

-(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(carbociclilo C_3-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), –(alquileno C_1-C_{12})-C(=O)–(heterociclilo C_2-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})C(=O)OR^{10}, -(alquileno C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$, –(alquileno C_1-C_{12})$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –(alquileno C_1-C_{12})OR^{10}, –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_1-C_{20}), –(alquileno C_1-C_{12})-NR^{10}–(alquileno C_1-C_{12})-NHC(=O)–(heteroarilo C_1-C_{20}), -(alquileno C_1-C_{12})-(hetero-ciclilo C_2-C_{20})-$NR^{10}R^{11}$ y -(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12})-$NR^{10}R^{11}$,

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ y $-OR^{10}$;

R^5 se elige entre H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, –CN, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, –OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

R^6 se elige entre alquilo C_1-C_{12}, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, heteroarilo C_1-C_{20} y arilo C_6-C_{20}, cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con

independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(=O)NR^{10}$(alquileno C_1-C_{12})$NR^{10}R^{11}$, fenilo, piridinilo, tetrahidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH=CHR^{13}$ y $-C(=O)NR^{10}R^{11}$;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidro-furano-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoílo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluor-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-NO_2$, $NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ y $-S(O)_2CH_3$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} se eligen con independencia entre H, alquilo C_1-C_{12}, $-$(alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}), $-$(alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}), alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, carbociclilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_2-C_{20}, arilo C_6-C_{20} y heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$,

$-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(OH)CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;

o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20}, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$; y

R^{13} se elige entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$ y $-S(O)_2CH_3$.

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de ejecución de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención se describirá en combinación con las formas de ejecución enumeradas, pero se da por supuesto que estas no están diseñadas para limitar la invención a dichas formas de ejecución. Al contrario, se pretende que la invención abarque todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención que se define en las reivindicaciones. Los expertos reconocerán que hay muchos métodos y

materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, que podrían utilizarse para la puesta en práctica de la presente invención. La presente invención está limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las citas de la bibliografía técnica, patentes y materiales similares incorporados difieran de o estén en contradicción con esta solicitud, incluidos pero sin limitarse a ellos los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, entonces esta solicitud prevalece.

El término "alquilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}), dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1–C_8) o de uno a seis átomos de carbono (C_1–C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-

3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileno" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo divalente saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}), dicho resto alquileno puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra forma de ejecución, un resto alquileno tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1–C_8) o de uno a seis átomos de carbono (C_1–C_6). Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y similares.

El término "alquenilo" indica un resto hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos y incluye a los restos que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etilenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$) y similares.

El término "alquenileno" indica un resto hidrocarburo divalente, de cadena lineal o ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8), con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, dicho resto alquenilo puede estar opcionalmente sustituido e incluye restos que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen,

pero no se limitan a: etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alilo ($-CH_2CH=CH-$) y similares.

El término "alquinilo" indica un resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, dicho resto alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, $-CH_2C≡CH$) y similares.

El término "alquinileno" indica un resto hidrocarburo divalente lineal o ramificado, de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, dicho resto alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, $-CH_2C≡C-$) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" indican un anillo no aromático monovalente, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3-C_{12}), por ejemplo un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono o un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, en forma de sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos de carbono pueden estar dispuestos en forma de sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistema de tipo puente como el biciclo[2.2.1]-heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclo-

pent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C_6-C_{20}) resultante de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema cíclico aromático original. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye a los restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados del benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

"Arileno" significa un resto hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C_6-C_{20}) resultante de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema cíclico aromático original. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". El arileno incluye a los restos bicíclicos que contienen un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a: restos derivados del benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indani-

leno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se emplean aquí de modo indistinto e indican un resto carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo), de 3 a unos 30 átomos en el anillo, en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los demás átomos del anillo son C, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 eslabones (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 eslabones (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos elegidos entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se han descrito en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. 82, 5566, 1960. El "heterociclilo" incluye también a los restos heterociclo fusionados con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico aromático o un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-

1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo y N-piridil-ureas. Los restos espiro están incluidos también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de grupos heterocíclicos, en los que 2 átomos del anillo se han sustituido por restos oxo (=O) son el pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los restos heterociclo presentes están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

El término “heteroarilo” indica un resto aromático monovalente, cuyos anillos tienen 5, 6 ó 7 eslabones e incluye los sistemas de anillos fusionados (de los cuales por lo menos uno es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son el piridinilo (incluido, por ejemplo, el 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluido, por ejemplo, el 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo,

bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con independencia por uno o más sustituyentes aquí descritos.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a través de un carbono (unión por carbono) o a través de un nitrógeno (unión por nitrógeno), si tal unión es posible. A guisa de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilo unidos a través de un carbono están unidos por la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, por la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, por la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, por la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, por la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, por la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, por la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, por la posición 2 ó 3 de una aziridina, por la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, por la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de una quinolina o por la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a través de un nitrógeno están unidos por la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, por la posición 2 de un isoindol o isoin-

dolina, por la posición 4 de una morfolina y por la posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

Los términos “tratar” y “tratamiento” indican tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, en las que se pretende prevenir o frenar (reducir) el cambio o trastorno fisiológico no deseado, por ejemplo el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a: alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), dilación o freno del progreso de la enfermedad, mejora y paliación del estado patológico o remisión (total o parcial), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” puede indicar también la prolongación de la supervivencia, si se compara con la supervivencia esperada de un sujeto que no reciba tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen a aquellas que ya han contraído el estado patológico o trastorno y aquellas, en las que se intenta prevenir la aparición del estado patológico o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, aquí descritos. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento puede reducir el número de las células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la

infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y con preferencia detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Según la medida, en la que el medicamento puede prevenir el crecimiento y/o puede matar las células cancerosas existentes, dicho medicamento podrá ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer puede medirse la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando el grado de respuesta (RR).

El término "cáncer" indica o describe el estado fisiológico de los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular desregulado. Un "tumor" consta de una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a: carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o enfermedades linfoides malignas. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (p.ej. el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer pulmonar, incluido el cáncer pulmonar de células pequeñas, el cáncer pulmonar de células no pequeñas ("NSCLC"), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluido el cáncer gastrointestinal, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorrectal, el carcinoma de endometrio o uterino, el carcinoma de las glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer de vulva, el cáncer de tiroides, el car-

cinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil para el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Los grupos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas en husillo, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasas, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de quinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen a los compuestos empleados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluoruracilo, 5-fluoruracilo, CAS n° 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS n° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n° 15663-27-1), carboplatino (CAS n° 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabiciclo[4,3,0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS n° 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorrubicina (ADRIAMICINA®), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: al oxaliplatino (ELOXATINA®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennio Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib-mesilato (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra

Zeneca), SF-1126 (inhibidor de la PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de la PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de la PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANO™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel de ingeniería de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, por ejemplo el busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas por ejemplo la benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidas la altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial la bulatacina y la bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en especial la criptoficina 1 y la criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos sus análogos sintéticos, el KW-2189 y el CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongistatina; mostazas nitrogenadas, por ejemplo el clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del

óxido de la mecloretamina, melfalano, novembiquina, feneste-
rina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitro-
soureas, por ejemplo la carmustina, clorozotocina, fotemusti-
na, lomustina, nimustina y ranimnustina; antibióticos, por
ejemplo los antibióticos de enediina (p.ej., caliqueamicina,
caliqueamicina-gamma1I, caliqueamicina-omegaI1 (Angew. Chem.
Intl. Ed. Engl. 33, 183-186, 1994); dinemicina, dinemicina A;
bisfosfonatos, por ejemplo el clodronato; una esperamicina;
así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos afi-
nes de antibióticos de la cromoproteína enediina), aclacino-
misinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas,
cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cro-
momicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-
diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomor-
folino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxido-
xorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemo-
rrubicina, marcelomicina, mitomicinas por ejemplo la mitomi-
cina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, pe-
plomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubi-
cina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex,
zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos, por ejemplo el
metotrexato y 5-fluoruracilo (5-FU); análogos de ácido fóli-
co, por ejemplo la denopterina, metotrexato, pteropterina,
trimetrexato; análogos de purina, por ejemplo la fludarabina,
6-mercaptopurina, tiamipurina, tioguanina; análogos de piri-
midina, por ejemplo la ancitabina, azacitidina, 6-azauridina,
carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enoci-
tabina, floxuridina; andrógenos, por ejemplo la calusterona,
propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano,
testolactona; compuestos contra la secreción de las glándulas
suprarrenales, por ejemplo la aminoglutetimida, mitotano,

trilostano; rellenantes de ácido fólico, por ejemplo el ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; desfofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides por ejemplo la maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK® complejo de polisacárido (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósidos ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, por ejemplo el cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINA®); novantrona; teniposido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinoides, por ejemplo el ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" los siguientes: (i) agentes anti-hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en los tumores, por ejemplo los anti-estrógenos y los modulares de receptores selectivos de estrógenos (SERMs), incluido por ejem-

plo el tamoxifeno (incluido el NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas, que inhiben las enzimas aromatasas, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, por ejemplo los 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASA® (acetato de megestrol), AROMASINA® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDAX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos, por ejemplo la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; también la troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano-nucleósido-citosina); (iv) inhibidores de proteina-quinasas, por ejemplo los inhibidores de la MEK (WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido-quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en especial los que inhiben la expresión de genes en mecanismos de señalización que intervienen en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, por ejemplo el oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, por ejemplo los inhibidores de la expresión del VEGF (p.ej., ANGIOZIMA®) y los inhibidores de la expresión del HER2; (viii) las vacunas, por ejemplo las vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALOVECTINA®, LEUVECTINA® y VAXID®; PROLEUKINA® rIL-2; los inhibidores de la topoisomerasa 1, por ejemplo el LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, por ejemplo el bevacizumab (AVASTINA®, Genentech); y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos, por ejemplo el alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTINA®, Genentech);

cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biógeno Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de fármaco-anticuerpo, gemtuzumab-ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de la PI3K de la invención incluyen: al alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab-mertansina, cantuzumab-mertansina, cedelizumab, certolizumab-pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab-ozogamicina, inotuzumab-ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab-tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un “metabolito” es un producto generado por el metabolismo del cuerpo a partir de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse aplicando métodos rutinarios, ya conocidas en la técnica y sus actividades pueden determinarse realizando ensayos como los aquí descritos. Tales productos pueden ser por ejemplo el resultado de la oxidación, reducción, hidróli-

sis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye a los metabolitos de compuestos de la invención, incluidos los compuestos generados por un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto" se emplea para indicar las instrucciones que habitualmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales productos terapéuticos.

El término "quiral" indica moléculas que tienen la propiedad de no ser superimponibles de su correspondiente imagen en el espejo, mientras que el término "aquiral" indica moléculas que son superimponibles sobre sus correspondientes imágenes en el espejo.

El término "estereoisómeros" indica compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en lo referente a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" indica un estereoisómero que tiene dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son las imágenes en el espejo una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p.ej. puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución, por ejemplo la electroforesis y la cromatografía.

"Enantiómeros" indica dos estereoisómeros de un compuesto que son las imágenes no superimponibles en el espejo una de otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que aquí se emplean son acordes en general con el manual de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1984; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y existir, por tanto, en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como las mezclas de los mismos, como son las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se emplean para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la rotación del plano de la luz polarizada causada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto que lleva el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes en el espejo uno de otro. Un estereoisómero específico puede designarse también como enantiómero y una mezcla de tales isómeros se suele denominar mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que pue-

de aparecer cuando una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o no estereoespecífica. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” indican una mezcla equimolar de dos compuestos enantioméricos, desprovista de actividad óptica.

El término “tautómero” o “forma tautomérica” indica isómeros estructurales de diferentes energía, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se emplea aquí para indicar las sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1’-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, por ejemplo un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede

tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que los múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método apropiado disponible en la técnica, por ejemplo por tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, ácido trifluoracético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosílico, por ejemplo un ácido glucurónico o un ácido galacturónico, un alfa-hidroxi-ácido, por ejemplo el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, por ejemplo el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, por ejemplo el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico o el ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método apropiado, por ejemplo por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales idóneas incluyen, pero no se limitan a: sales orgánicas derivadas de aminoáci-

dos, por ejemplo de glicina y arginina, de amoníaco, de aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, por ejemplo la piperidina, morfolina y piperazina y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio o litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición tiene que ser química y/o toxicológicamente compatible con otros ingredientes que forman parte de la formulación, y/o con el mamífero que tiene que tratarse con ella.

Un "solvato" indica la asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que pueden formar solvatos incluyen, pero no se limitan a: agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Los términos "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de la fórmula I" incluyen a los compuestos de la fórmula I y a los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptable y profármacos de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí representada, incluidos los compuestos de la fórmula I, incluye también a los hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos y de las mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura aquí representadas, incluidos los compuestos de la fórmula I, representa tanto a las formas no marcadas y como a las formas de los compuestos marcadas con isótopos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas en las fórmulas aquí reproducidas excepto que uno o más átomos de han reemplazado

por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen a los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos: el H^2 (deuterio, D), H^3 (tritio), C^{11}, C^{13}, C^{14}, N^{15}, F^{18}, P^{31}, P^{32}, S^{35}, Cl^{36} e I^{125}. Se incorporan varios compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo los marcados con isótopos radiactivos, tales como H^3, C^{13} y C^{14}. Tales compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles para los estudios del metabolismo, las estudios cinéticos de las reacciones, las técnicas de detección o análisis por la imagen, por ejemplo la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármaco o en el tejido sustrato, o para el tratamiento radiactivo de los pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio tienen mejores propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del medicamento), referentes a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, por ejemplo el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media “in vivo” o requerir una dosificación más reducida. Un compuesto marcado con F^{18} puede ser útil para los estudios PET o SPECT. Los compuestos de esta invención y sus profármacos marcados con isótopos pueden obtenerse en general realizado los procedimientos representados en los esquemas y descritos en los ejemplos y obtenciones que siguen sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente asequible. Además, la

sustitución por isótopos más pesados, en especial por deuterio (es decir H^2 o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, que se traducen en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media "in vivo" o requerir una dosis más reducida o se traducen en una mejora del índice terapéutico. Se da por supuesto que el deuterio se considera en este contexto como sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isómero más pesado, concretamente del deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención, cualquier átomo que no se mencione específicamente como un isótopo concreto se supone que representa cualquier isótopo estable de tal átomo. A menos que se diga otra cosa, si una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se da por supuesto que la posición tiene un hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención, cualquier átomo que se designe específicamente como deuterio (D) se pretende que indique al deuterio.

Compuestos de benzoxazepina

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; y Z^4 es CR^4.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es N; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; y Z^4 es CR^4.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es N; Z^3 es CR^3; y Z^4 es CR^4.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es N; y Z^4 es CR^4.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; y Z^4 es N.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (a).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (b).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (c).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (d).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (e).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (f).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que B es una estructura de la fórmula (g).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4 y B es una estructura de la fórmula (a), (b), (d), (e), (f) o (g).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4 y B es una estructura de la fórmula (a), (b), (d) o (g).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4 y B es una estructura de la fórmula (a) o (d).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es $-C(=O)NR^5R^6$.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^5 es CH_3.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^6 es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C\equiv CR^{13}$ y $-CH=CHR^{13}$.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo o indolinilo.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es

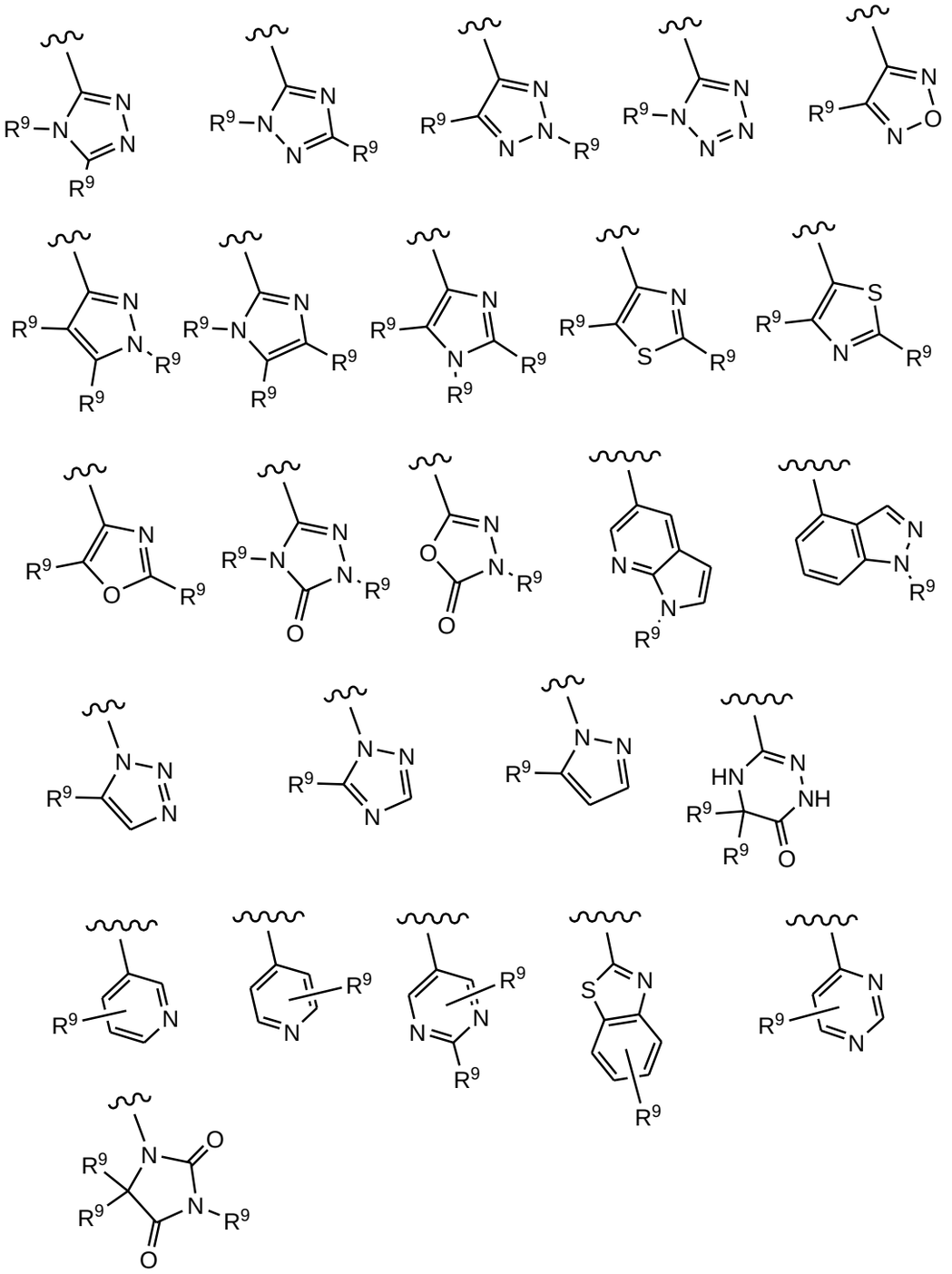
$-C(=O)NR^5R^6$, en las que R^5 es CH_3 y R^6 es fenilo sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, $-C\equiv CR^{13}$ y $-CH=CHR^{13}$.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es $-C(=O)NR^5R^6$, en las que R^5 es CH_3 y R^6 es fenilo sustituido por uno o más F.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es heterociclilo C_2-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} sustituidos por $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, (4-metilpiperazin-1-il)carboxamida, $-CH_2$(1H-1,2,4-triazol-5-ilo), ciclopropilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilo.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es a heteroarilo C_1-C_{20} elegido entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, furanilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona, tetrazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, indazolilo, 3,4-dihidroquinolinilo y benzo[d]tiazol.

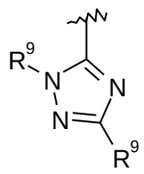
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A se elige entre las estructuras:



en las que R^9 se elige con independencia entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo,

ciclopropilmetilo, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, morfolin-4-il-etilo, bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; y en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es un grupo de la fórmula (i):



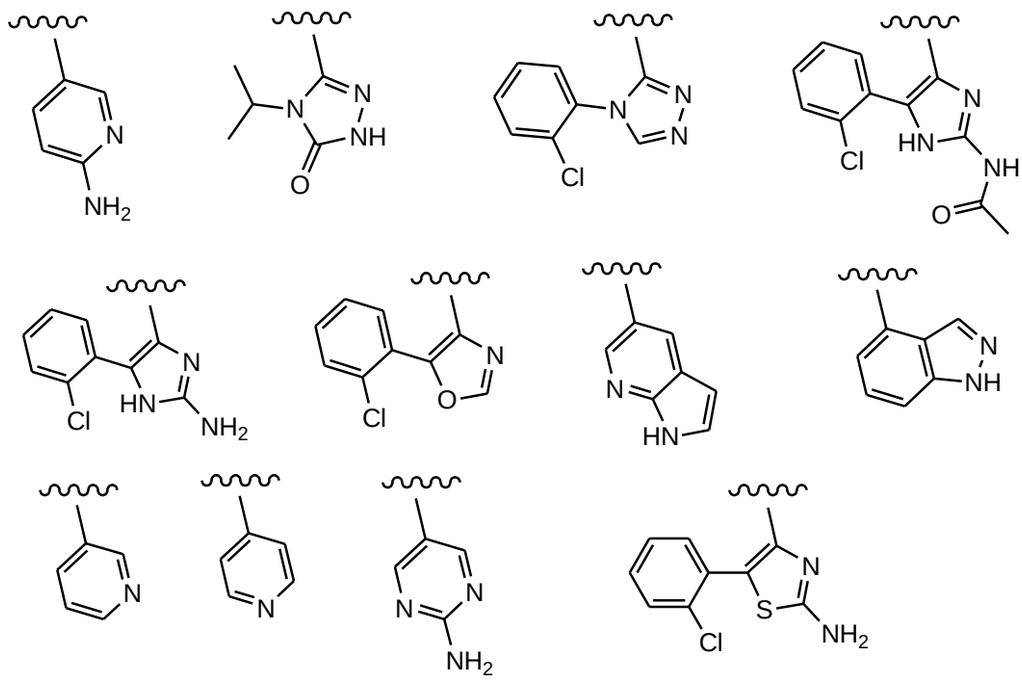
(i)

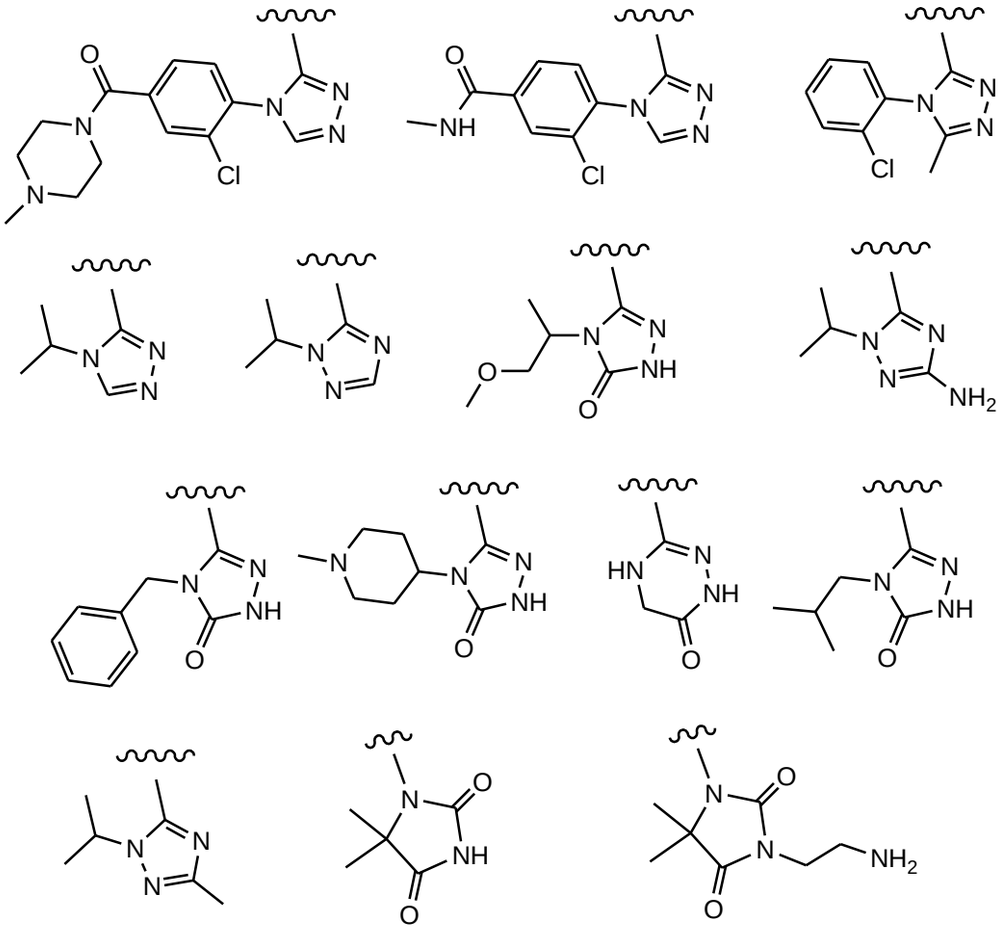
en la que R^9 se elige con independencia entre H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, morfolin-4-il-etilo, bencilo y fenilo, dichos bencilo y fenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos entre F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; y en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

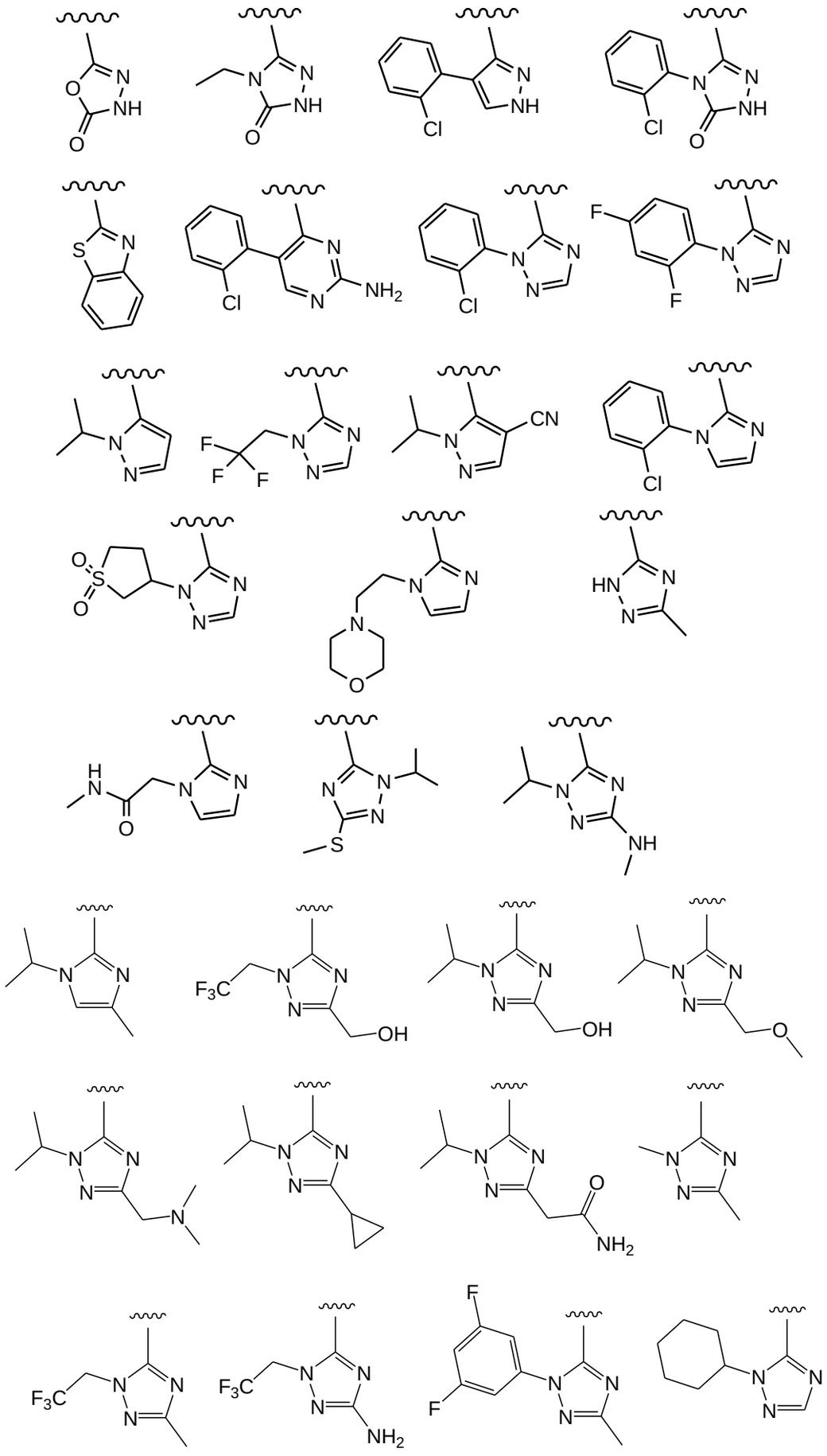
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es un grupo de la fórmula (i), en la que R se elige con independencia

entre $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$ y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos entre F y Cl.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A se elige entre las estructuras:

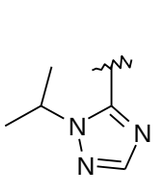
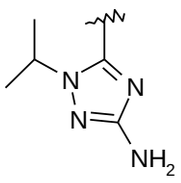
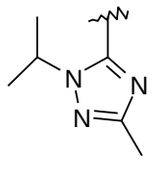
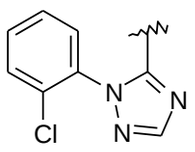
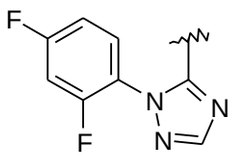






en las que la línea ondulada indica el sitio de la unión.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es un grupo de la fórmula (ii), (iii), (iv), (v) o (vi):


(ii),

(iii),

(iv),

(v),

(vi)

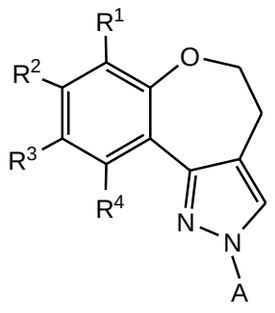
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que A es un grupo de la fórmula (ii) o (vi).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4; B es una estructura de la fórmula (a) o (d) y A es un grupo de la fórmula (ii) o (vi).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4; B es una estructura de la fórmula (a) y A es un grupo de la fórmula (vi).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen aquellas, en las que Z^1 es CR^1; Z^2 es CR^2; Z^3 es CR^3; Z^4 es CR^4; B es una estructura de la fórmula (d) y A es un grupo de la fórmula (vi).

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ih:



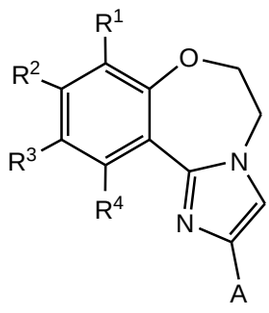
Ih

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 y A tienen los significados definidos para los compuestos de la fórmula I anterior.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ih incluyen aquellas, en las que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, Br, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, heterociclilo C_2-C_{20} o -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), dicho alquilo está opcionalmente sustituido por $-S(O)_2R^{10}$; A se elige entre heteroarilo C_1-C_{20}, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más -(arilo C_6-C_{20}); dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre F y Cl; y R^{10} y R^{11} se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo C_1-C_{12}.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ih incluyen aquellas, en las que R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno, Br, $-C(O)NH_2$ o 1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-ilo, R^3 es hidrógeno o piperidin-4-ilo, R^4 es hidrógeno y A es 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo o 2-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ii:



Ii

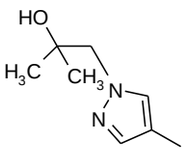
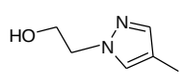
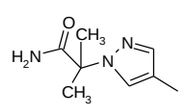
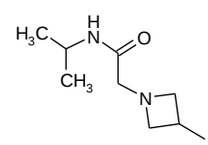
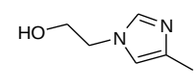
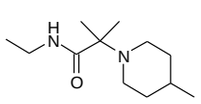
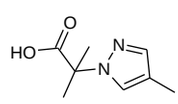
en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 y A tienen los significados definidos para los compuestos de la fórmula I anterior.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ii son aquellas, en las que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, F, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), -(heteroaril C_1-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre $-NR^{10}R^{11}$, oxo y $-OR^{10}$; A es heteroarilo C_1-C_{20}, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más -(arilo C_6-C_{20}); dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_1-C_{12} y arilo C_6-C_{20}; dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más Cl; y R^{10} y R^{11} se eligen con independencia entre H y alquilo C_1-C_{12}.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ii son aquellas, en las que

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno, F o un grupo de la fórmula

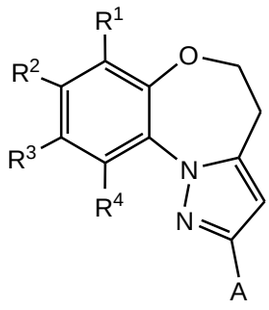






o

;

R^3 es hidrógeno o $-C(O)NH_2$;

R^4 es hidrógeno y

A es 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo, 1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo, 1-isopropil-3-amino-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo o 1-(2-clorofenil-1H-[1,2,4]triazol-5-ilo.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ij:



Ij

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 y A tienen los significados definidos para los compuestos de la fórmula I anterior.

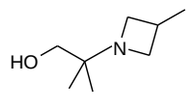
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ij son aquellas, en las que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H y -(heterociclilo C_2-C_{20})-(alquilo C_1-C_{12}), dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más $-OR^{10}$; A se elige entre $-C(=O)NR^5R^6$ y heteroarilo C_1-C_{20}, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_1-C_{12}; R^5 es alquilo C_1-C_{12}; R^6 es arilo C_6-C_{20}, opcionalmente sustituido por uno o más F; y R^{10} es H.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula Ij son aquellas, en las que

R^1 es hidrógeno,

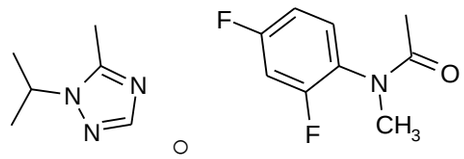
R^2 es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno o un grupo de la fórmula

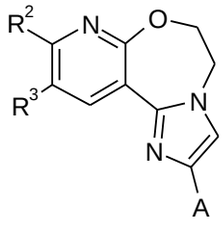


R^4 es hidrógeno y

A es un grupo de la fórmula

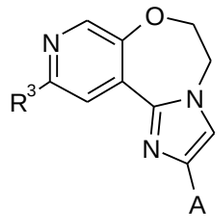


Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ik:



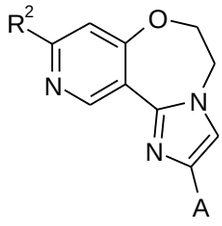
(Ik)

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Im:



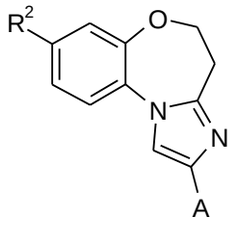
(Im)

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula In:



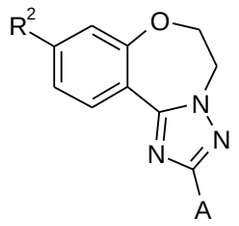
(In)

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ip:



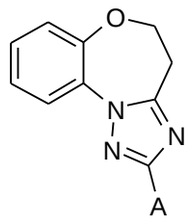
(Ip)

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Iq:



(Iq)

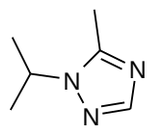
Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I incluyen a los compuestos de la fórmula Ir:



(Ir)

en la que A tiene los significados definidos anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

Las formas de ejecución ilustrativas de los compuestos de la fórmula I son aquellas, en las que A es heteroarilo C_1-C_{20}, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos con independencia entre alquilo C_1-C_{12}, es decir, A es un grupo de la fórmula



La invención se refiere en general a compuestos de benzoxazepina de la fórmula I que tienen actividad anticancerosa y más específicamente actividad inhibidora de la quinasa PI3. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la quinasa PI3, p.ej. por mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral

en mamíferos y pueden ser útiles para tratar pacientes de cáncer.

La invención se refiere además a métodos para utilizar los compuestos de benzoxazepina de la fórmula I para el diagnóstico o el tratamiento de células de mamíferos, organismos o estados patológicos asociados, “in vitro”, “in situ” o “in vivo”.

En un aspecto de la invención se proporcionan métodos para inhibir la actividad de la quinasa PI3, que consisten en poner en contacto la quinasa PI3 con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de la fórmula I.

La determinación del efecto de un compuesto de la fórmula I sobre la actividad de la quinasa PI3 es posible por un gran número de métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos ejemplares aquí descritos se han ensayado por su fijación sobre la p110α (alfa) y otra isoforma de la PI3K (ejemplo 901) y por su actividad “in vitro” contra células tumorales (ejemplo 902). Ciertos compuestos ejemplares de la invención tienen valores IC_{50} de actividad de fijación sobre la PI3K inferiores a 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tienen valores EC_{50} de actividad basada en células tumorales inferiores a 100 nM.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para inhibir o modular la actividad de lípido-quinasas que consiste en poner en contacto la lípido-quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto aquí definido. En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para inhibir o modular la actividad de la PI3K, que consiste en poner en contacto la PI3K con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto aquí definido. En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para inhibir o

modular la actividad de la subunidad PI3K p110 alfa, que consiste en poner en contacto la subunidad PI3K p110 alfa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto aquí definido.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para inhibir o modular la actividad de las lípido-quinasas, p.ej. la actividad de la PI3K, en un mamífero, que consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí definido.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide del modo siguiente: establecimiento una línea celular tumoral proliferativa de un mamífero en un medio de cultivo celular, añadiéndole un compuesto de la fórmula I, cultivando las células durante un período de tiempo comprendido entre 6 horas y unos días; y midiendo la viabilidad celular (ejemplo 902). Los ensayos de base celular "in vitro" se realizan para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (IC_{50}), la citotoxicidad (EC_{50}) y la inducción de la apóptosis (activación de la caspasa).

La potencia "in vitro" de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide mediante un ensayo de proliferación celular, el ensayo llamado de viabilidad celular de luminiscencia CellTiter-Glo®, suministrado por la empresa Promega Corp., Madison, WI (ejemplo 902). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de la luciferasa de los coleópteros (US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables del cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch y col., J. Immunol. Meth. 160, 81-88, 1993; US 6602677). En ensayo CellTiter-Glo® se realiza en un formato de 96 ó 384 hoyos, lo cual permite adaptarlo a una exploración automatizada de alto rendimiento

(HTS) (Cree y col., AntiCancer Drugs 6, 398-404, 1995). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición de un solo reactivo (el reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en un medio suplementado con suero. No se requieren el lavado celular, la separación del medio ni múltiples pasos de pipeteo. Este sistema permite detectar cantidades tan pequeñas como 15 células/hoyo en un formado de 384 hoyos en 10 minutos después de la adición del reactivo y el mezclado.

El formato "añadir-mezclar-medir" homogéneo se traduce en la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad del ATP presente. La cantidad del ATP es directamente proporcionar al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente de tipo "incandescente" (glow), producida por la reacción de la luciferasa, que por lo general tiene una vida media superior a cinco horas, en función del tipo de células y de medio que se emplea. Las células viables se reflejan en las unidades relativas de luminiscencia (RLU). El sustrato, la luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por la luciferasa de la luciérnaga recombinante con una conversión concomitante del ATP en el AMP y la generación de fotones. La vida media prolongada permite prescindir de la necesidad de usar inyectores de reactivo y aporta flexibilidad para el procesado en modo continuo o discontinuo (por partidas) en múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular puede aplicarse a varios formatos multihoyo, por ejemplo al formato de 96 hoyos o de 384 hoyos. Los datos pueden recuperarse del luminómetro o del dispositivo de generación de imágenes con cámara CCD. Los resultados de luminis-

cencia se presentan en forma de unidades relativas de luz (RLU), medidos a lo largo del tiempo.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos ejemplares de la fórmula I se mide mediante un ensayo CellTiter-Glo® (ejemplo 902) aplicado a diversas líneas celulares tumorales. Los valores de potencia EC_{50} se establecen para los compuestos ensayados. El intervalo de las actividades de potencia sobre células "in vitro" se sitúa entre aprox. 100 nM y 10 µM. Ciertos compuestos ensayados tienen valores EC_{50} inferiores a 1 micromolar (1 µM) para interrumpir la proliferación de ciertas líneas celulares tumorales.

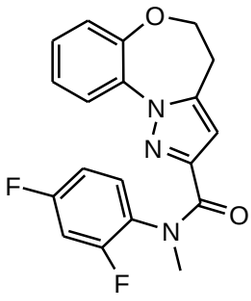
Se miden ciertas propiedades ADME para ciertos compuestos ejemplares mediante los ensayos que incluyen: la permeabilidad de la Caco-2 (ejemplo 903), la excreción de hepatocitos (ejemplo 904), la inhibición del citocromo P450 (ejemplo 905), la inducción del citocromo P450 (ejemplo 906), la fijación sobre las proteínas del plasma (ejemplo 907) y el bloqueo del canal del hERG (ejemplo 908).

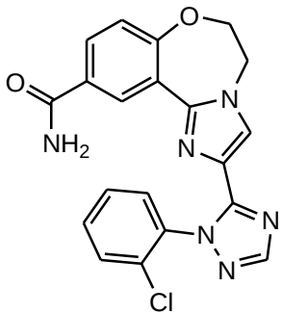
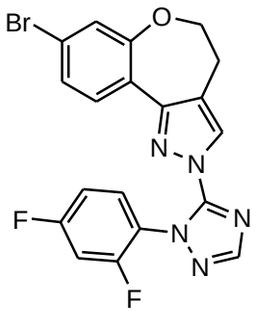
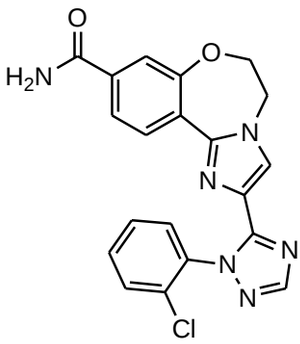
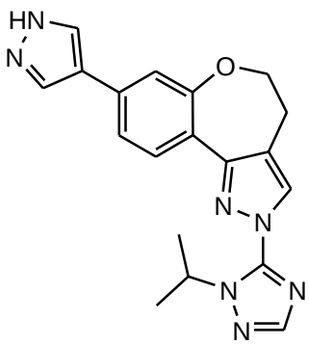
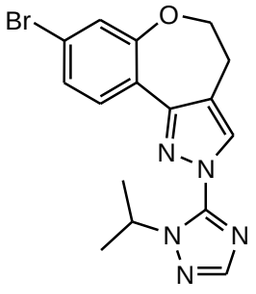
Se ensayan ciertos compuestos ejemplares para determinar la eficacia en los estudios de escalado de dosis por administración en modelos de ratón Taconic sin pelo por injerto de tumor ajeno (ejemplo 909). En el modelo de línea celular MDA-MB-361.1 de cáncer mama en ratones se administran ciertos compuestos ejemplares de la fórmula I junto con el vehículo (MCT, control negativo). Se mide el retraso del crecimiento tumoral administrando dosis orales de 50 y 100 mg/kg durante 21 días. Como indicador de seguridad se miden los cambios de peso corporal durante el curso del tratamiento. El tratamiento en el modelo de ratón MDA-MB-361.1 con ciertos compuestos ejemplares de la fórmula I produce la interrupción del creci-

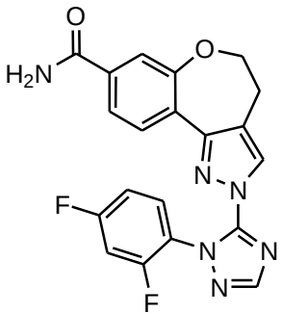
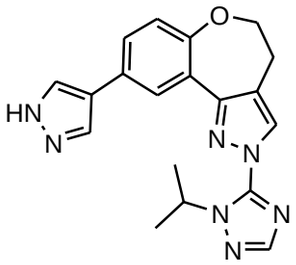
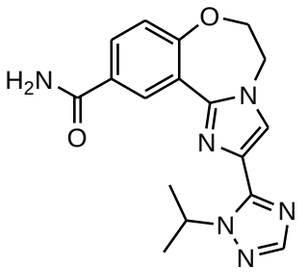
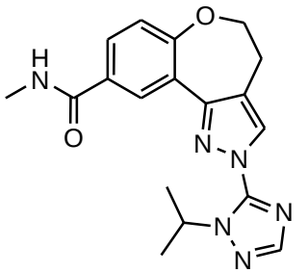
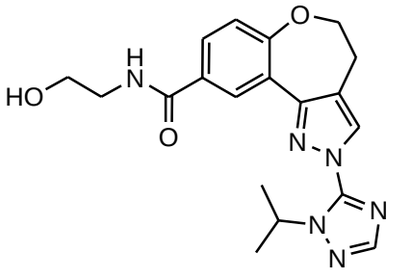
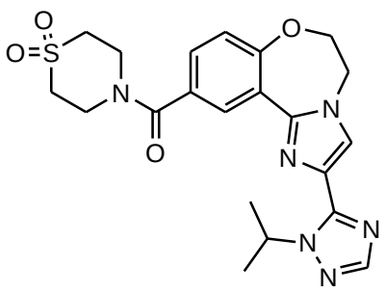
miento tumoral, la inhibición o la regresión cuando se dosifican por vía oral durante 21 días.

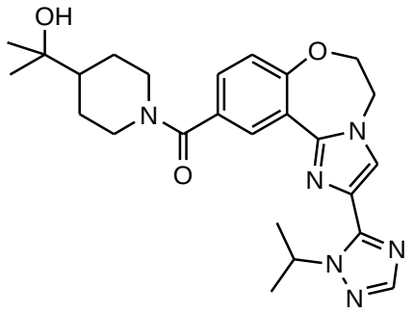
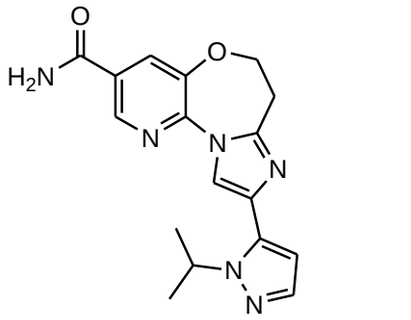
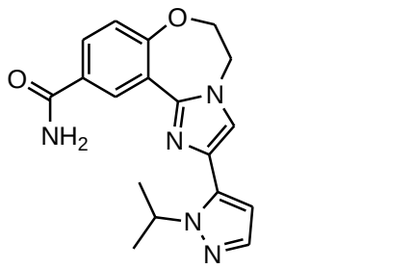
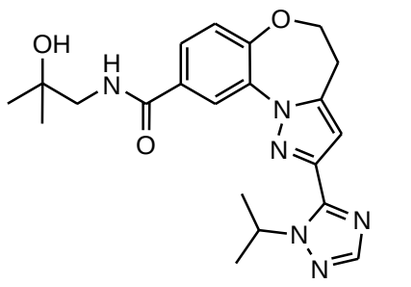
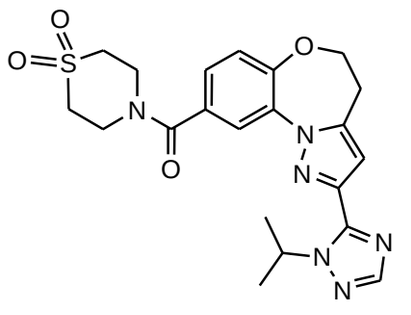
Los compuestos ejemplares de la fórmula I nº 101-294 de la tabla 1, los nº 295-533 de la tabla 2 y los nº 534-570 de la tabla 3 se obtienen, se caracterizan y se ensayan para determinar la inhibición de la PI3K alfa (IC_{50} de la p110 alfa inferior a 1 micromolar, µM) y la selectividad con arreglo a los métodos de esta invención y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Por ejemplo, el compuesto 101 tiene una IC_{50} de 0,77 micromoles; el compuesto 102 tiene una IC_{50} de 0,003 micromoles; el compuesto 103 tiene una IC_{50} de 0,058 micromoles; el compuesto 154 tiene una IC_{50} de 0,00091 micromoles; el compuesto 170 tiene una IC_{50} de 0,022 micromoles; el compuesto 171 tiene una IC_{50} de 0,00066 micromoles; el compuesto 180 tiene una IC_{50} de 0,00018 micromoles; el compuesto 200 tiene una IC_{50} de 0,0020 micromoles; el compuesto 248 tiene una IC_{50} de 0,00037 micromoles; el compuesto 251 tiene una IC_{50} de 0,0014 micromoles; compuesto 253 tiene una IC_{50} de 0,0044 micromoles; y el compuesto 280 tiene una IC_{50} de 0,20 micromoles.

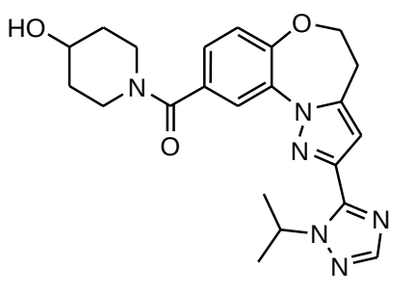
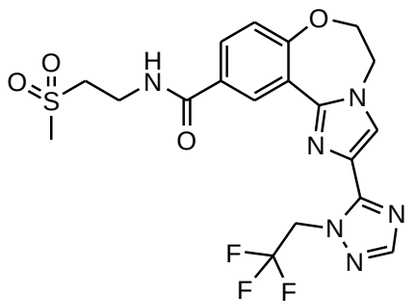
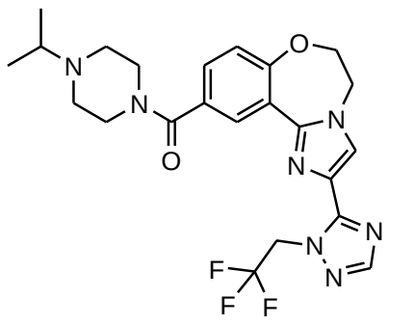
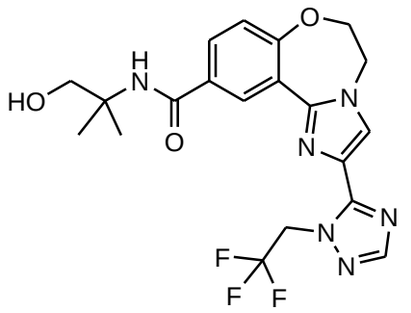
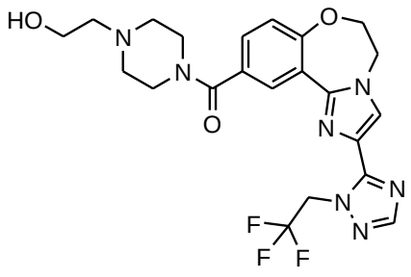
Tabla 1

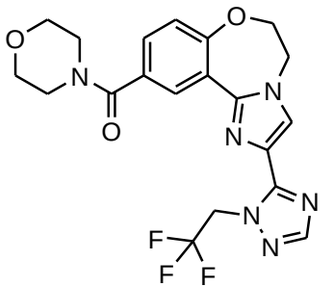
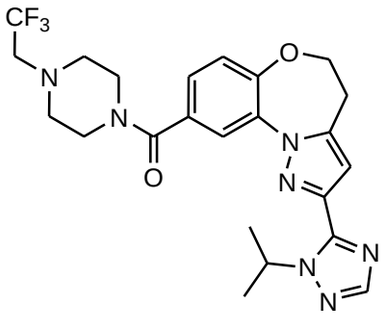
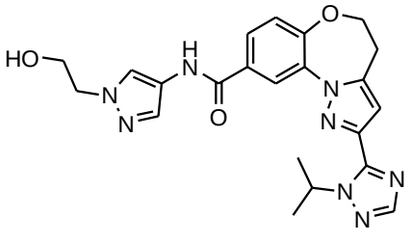
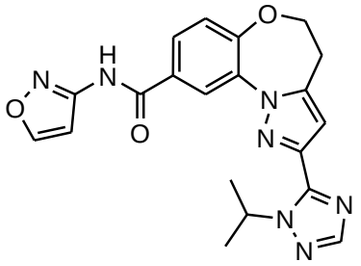
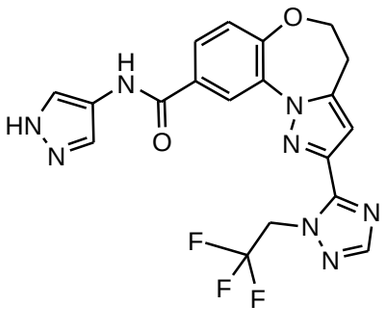
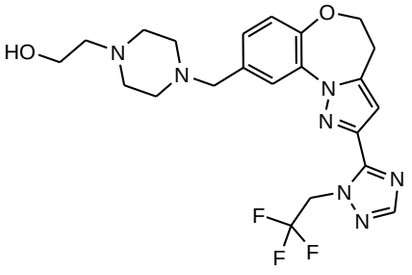
nº	estructura	nombre
101		N-(2,4-difluorfenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida

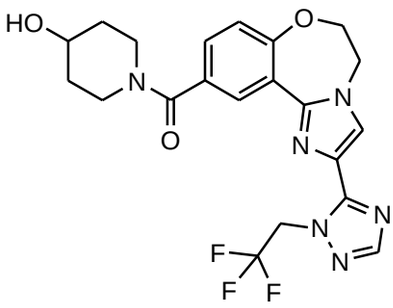
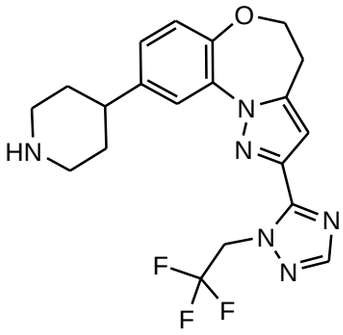
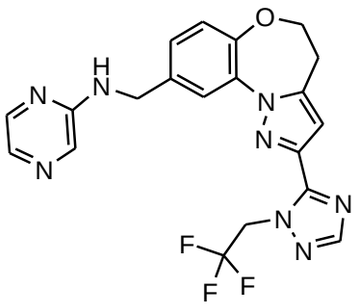
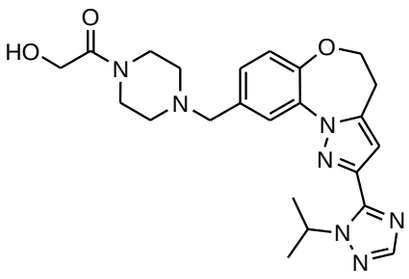
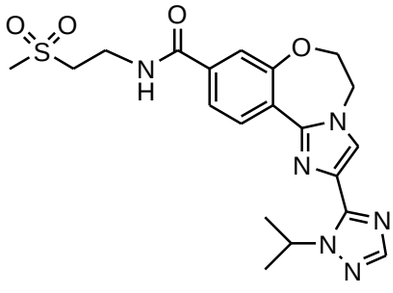
nº	estructura	nombre
102		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida
103		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pirazol
104		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
105		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol
106		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol

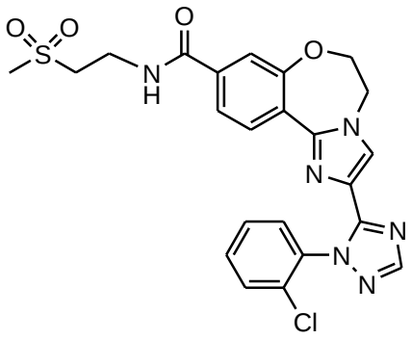
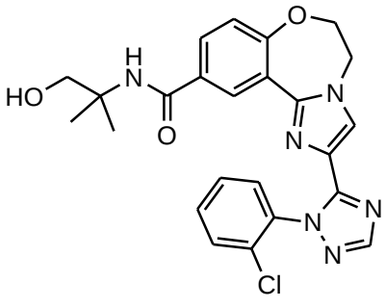
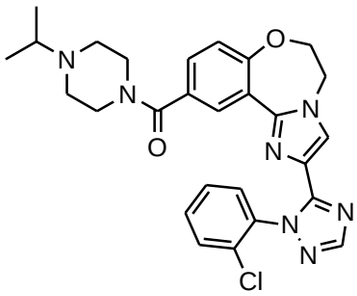
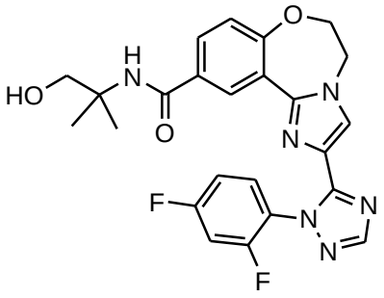
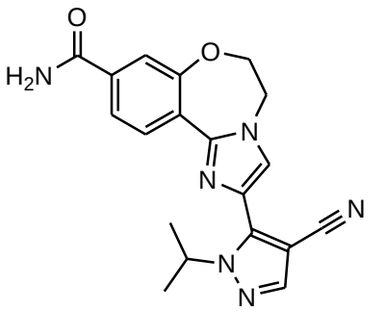
nº	estructura	nombre
107		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol-8-carboxamida
108		2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol
109		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida
110		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-metil-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]-pirazol-9-carboxamida
111		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida
112		(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)(S-dioxotiomorfolino)metanona

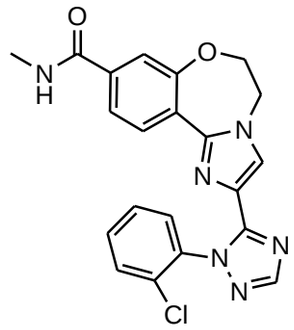
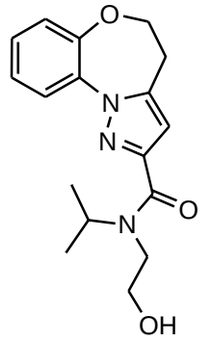
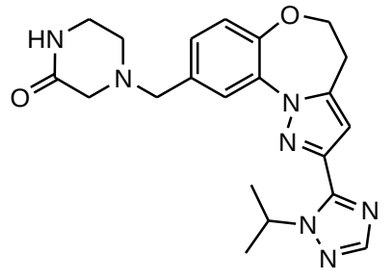
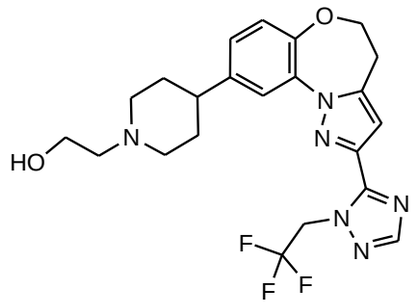
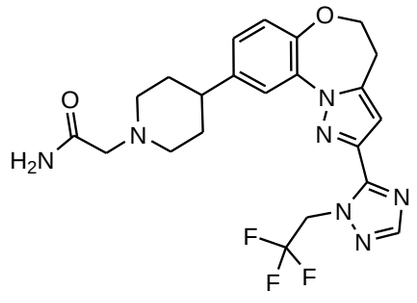
nº	estructura	nombre
113		(4-(2-hidroxipropan-2-il)-piperidin-1-il)(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-metanona
114		9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxamida
115		2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida
116		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]-pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
117		(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)(S-dioxotio-morfolino)metanona

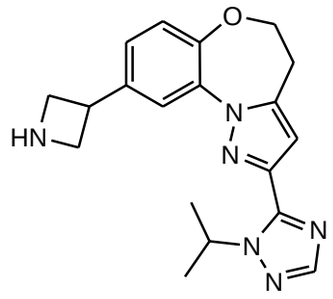
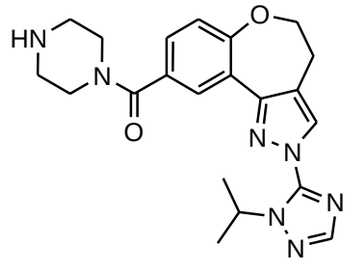
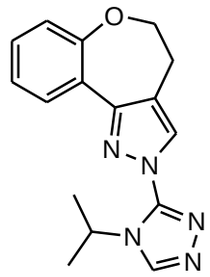
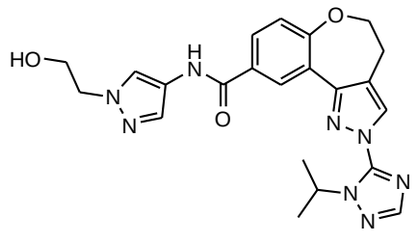
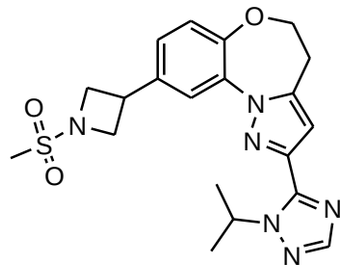
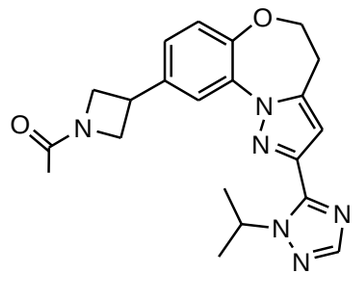
nº	estructura	nombre
118		(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]-pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metanona
119		N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carboxamida
120		(4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona
121		N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carboxamida
122		(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona

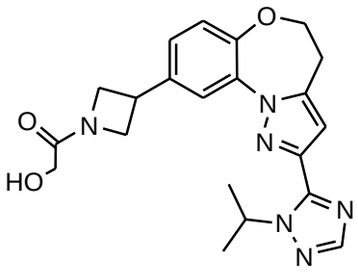
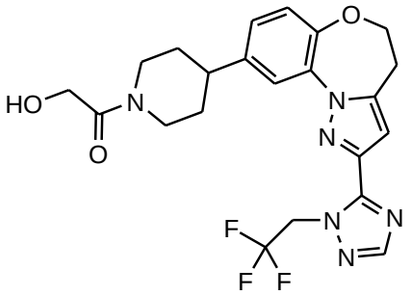
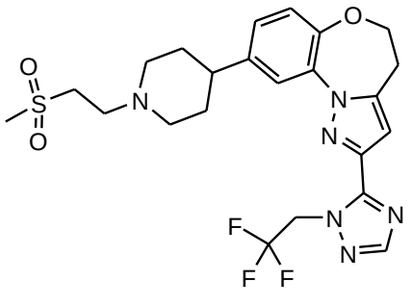
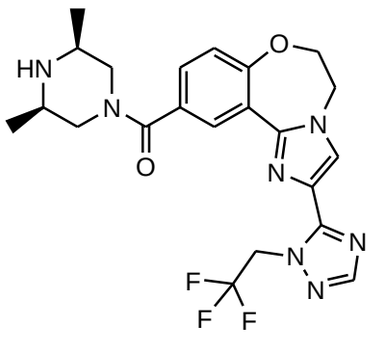
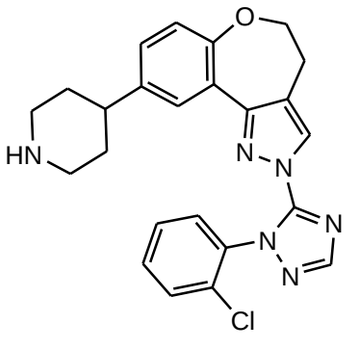
nº	estructura	nombre
123		morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)metanona
124		(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)(4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il)metanona
125		N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
126		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(isoxazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
127		N-(1H-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
128		2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)piperazin-1-il)etanol

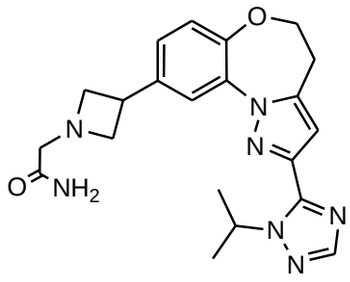
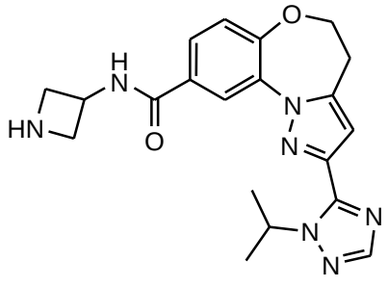
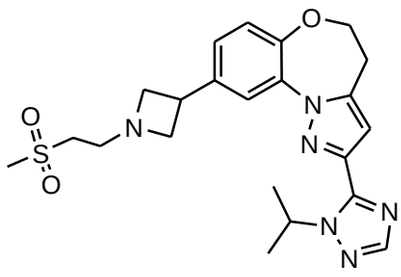
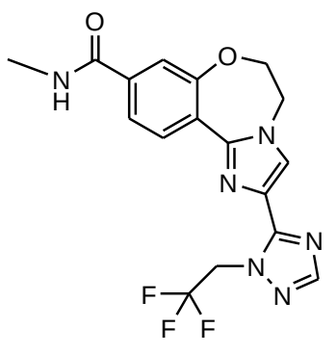
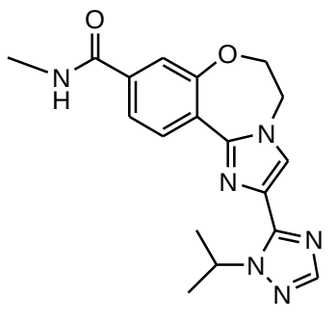
nº	estructura	nombre
129		(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona
130		9-(piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina
131		N-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)-pirazin-2-amina
132		2-hidroxi-1-(4-((2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)piperazin-1-il)etanona
133		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

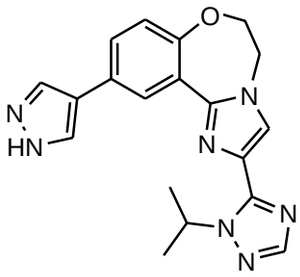
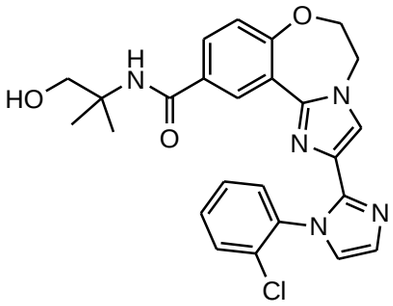
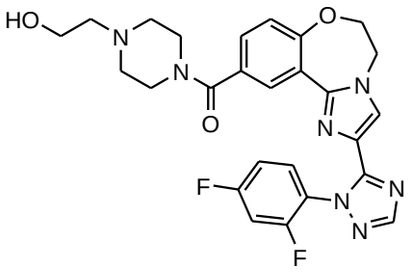
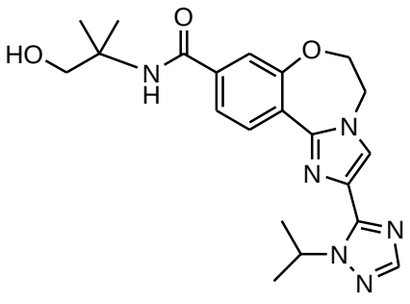
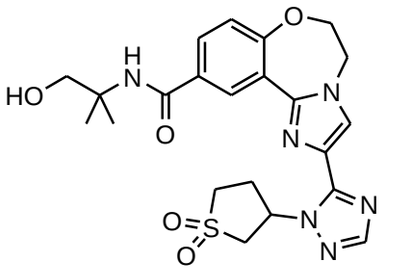
nº	estructura	nombre
134		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
135		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida
136		(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)(4-isopropil-piperazin-1-il)metanona
137		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida
138		2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida

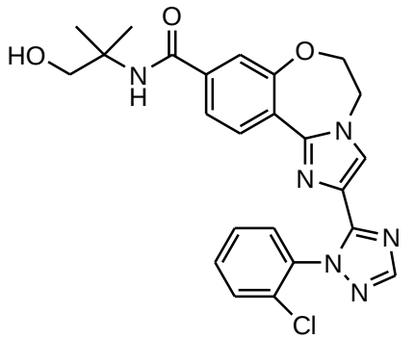
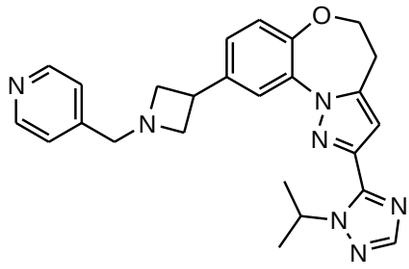
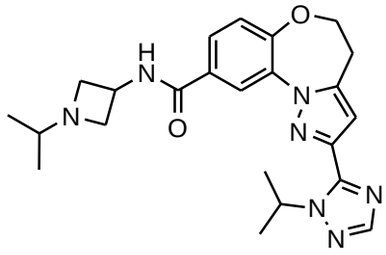
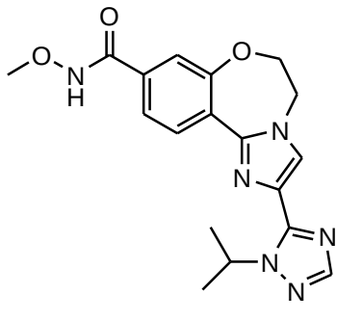
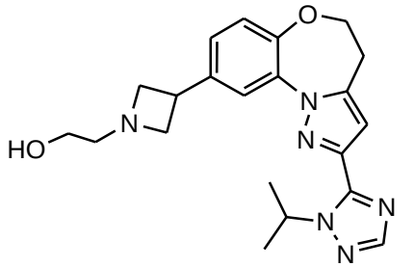
nº	estructura	nombre
139		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida
140		N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida
141		4-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)piperazin-2-ona
142		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)etanol
143		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

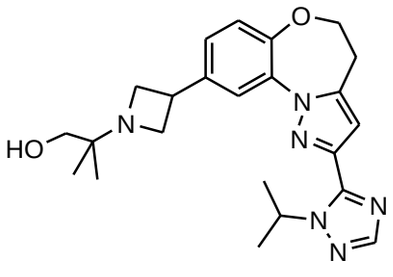
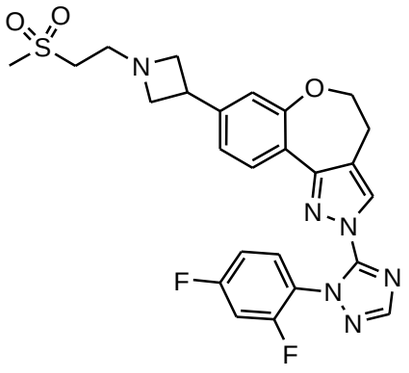
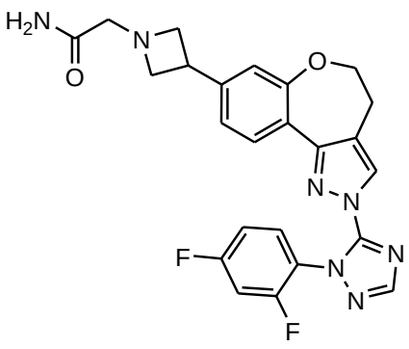
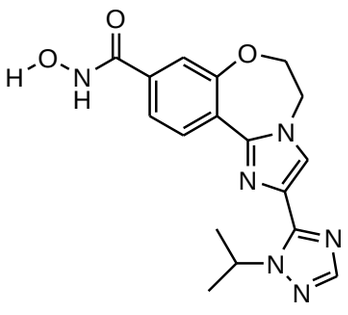
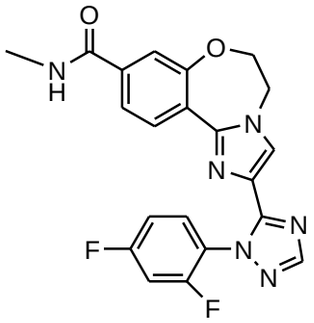
nº	estructura	nombre
144		9-(azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina
145		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol
146		2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol
147		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida
148		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(metil-sulfonil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina
149		1-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)etanona

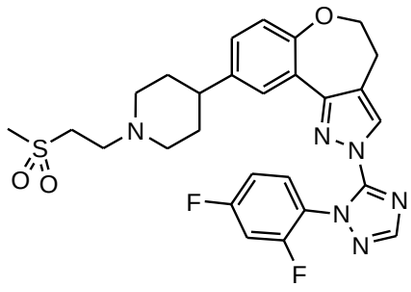
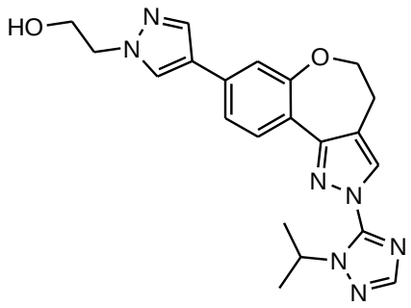
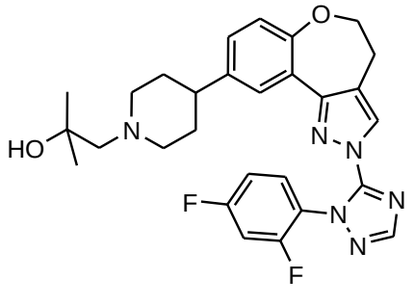
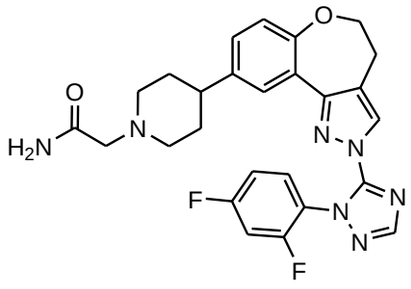
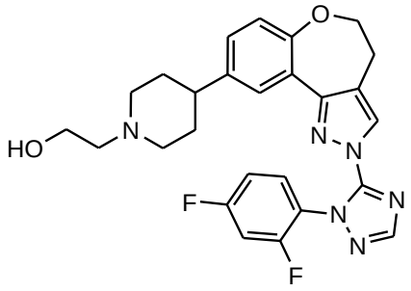
nº	estructura	nombre
150		2-hidroxi-1-(3-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)etanona
151		2-hidroxi-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanona
152		9-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina
153		((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-metanona
154		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-piperid-4-il-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pirazol

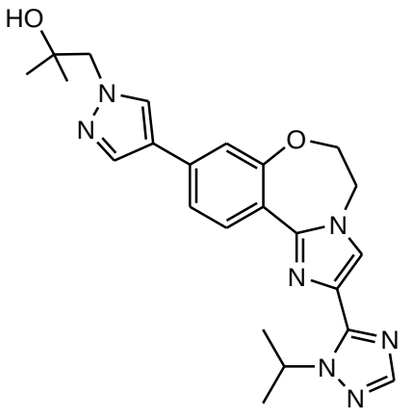
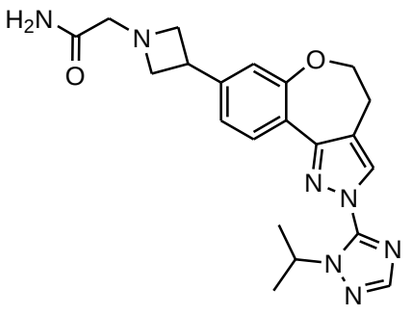
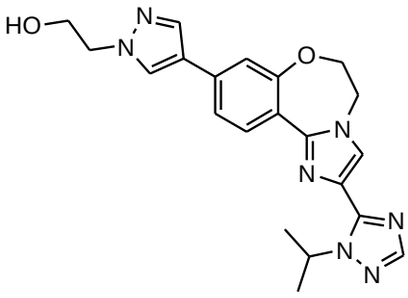
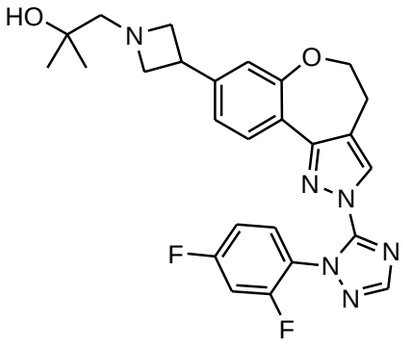
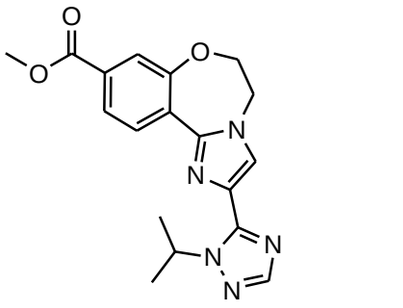
nº	estructura	nombre
155		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-acetamida
156		N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
157		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina
158		N-metil-2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
159		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-N-metil-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida

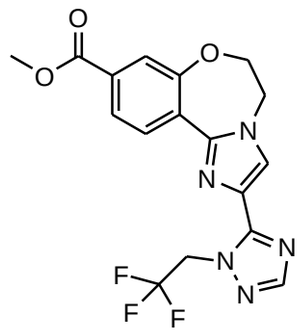
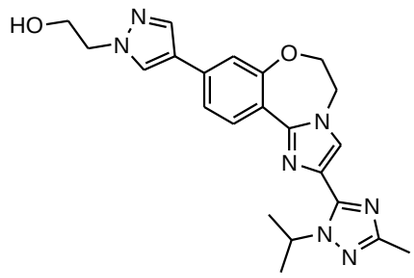
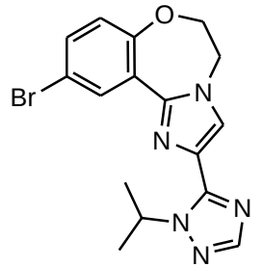
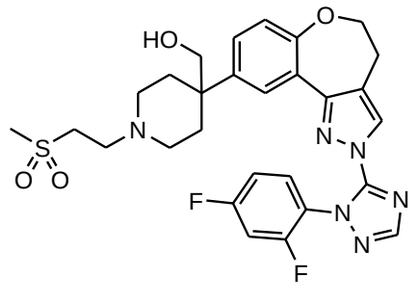
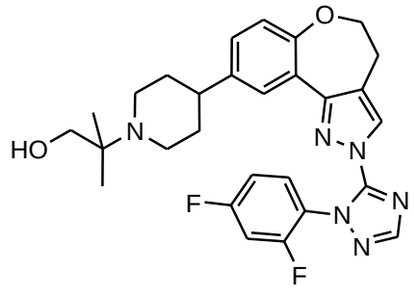
nº	estructura	nombre
160		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
161		2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida
162		(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-metanona
163		N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
164		N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(S-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida

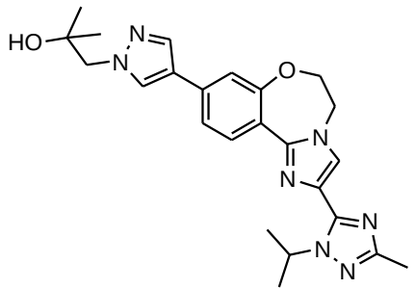
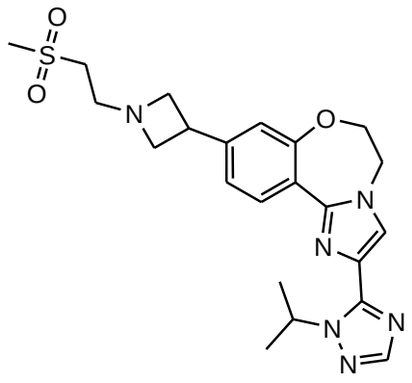
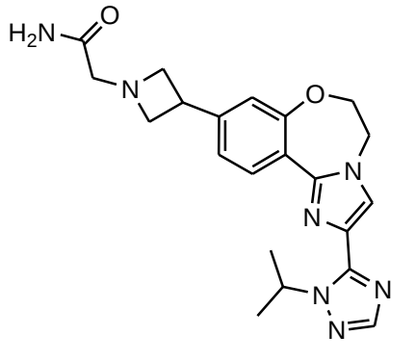
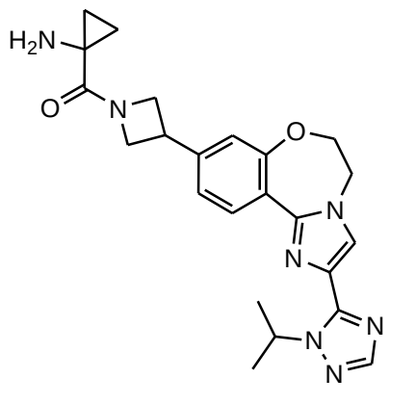
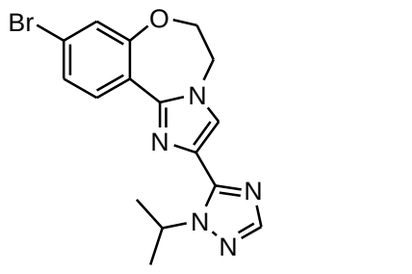
nº	estructura	nombre
165		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
166		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(triazol-4-ilmetil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina
167		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-isopropil-azetidin-3-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida
168		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metoxi-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida
169		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-etanol

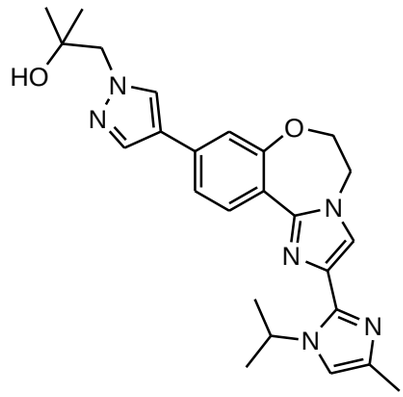
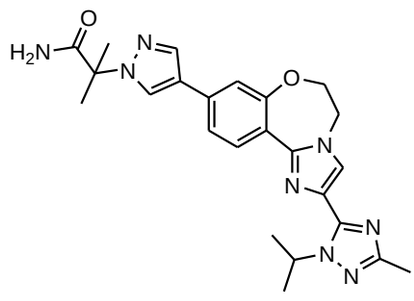
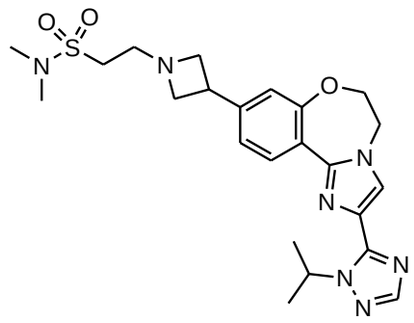
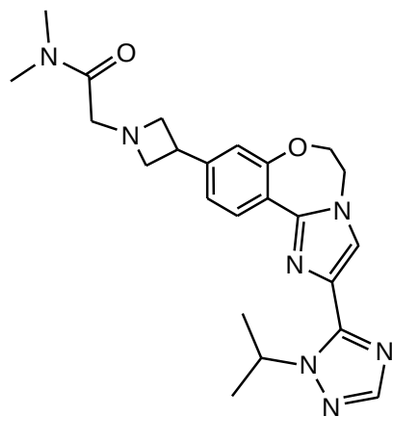
nº	estructura	nombre
170		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol
171		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(1-(2-(metilsulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol
172		2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-acetamida
173		N-hidroxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida
174		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida

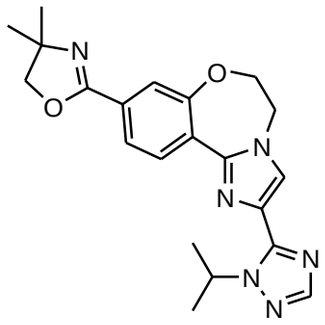
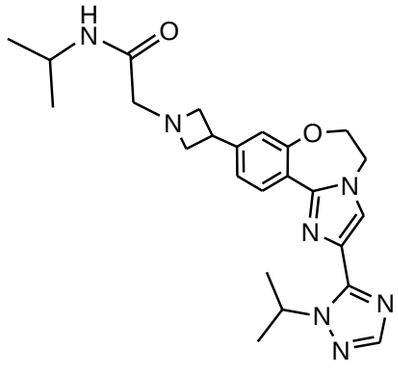
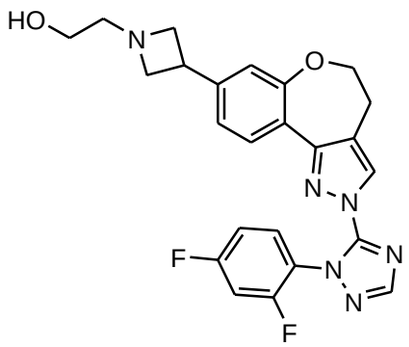
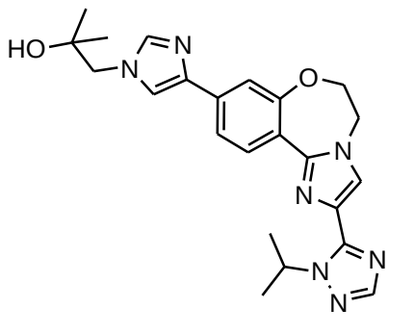
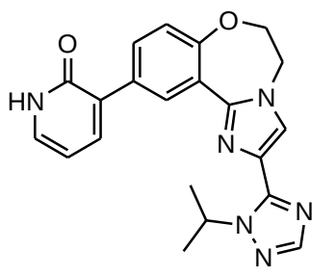
nº	estructura	nombre
175		2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azuleno
176		2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
177		1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol
178		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-acetamida
179		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-etanol

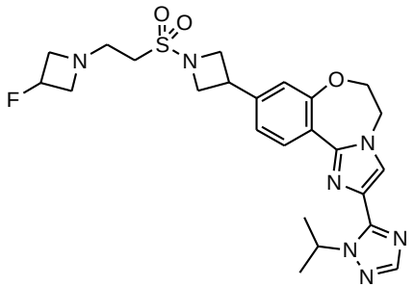
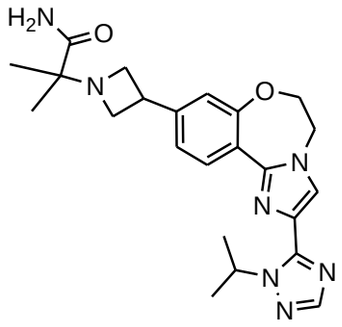
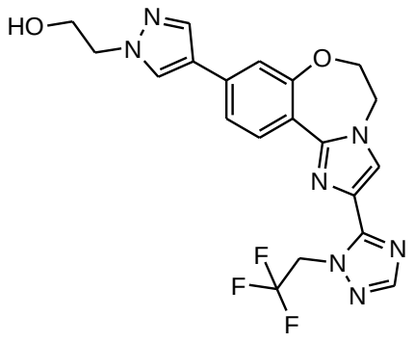
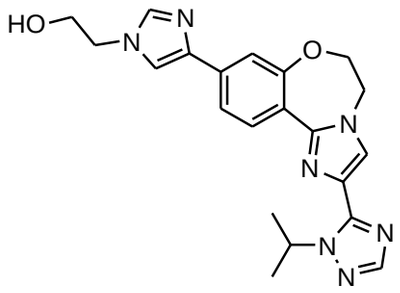
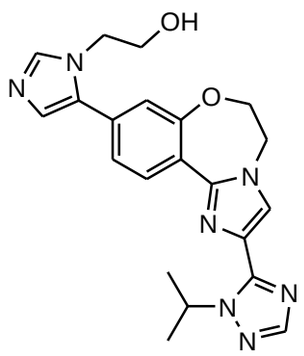
nº	estructura	nombre
180		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
181		2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-di-hidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida
182		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
183		1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol
184		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo

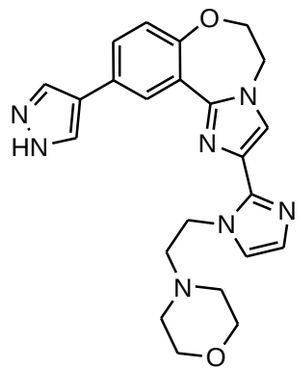
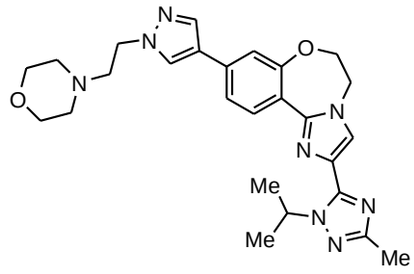
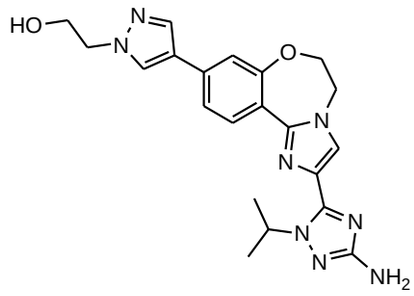
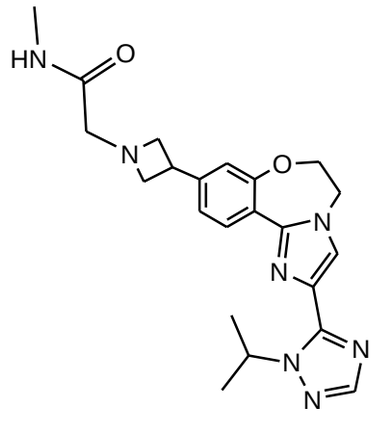
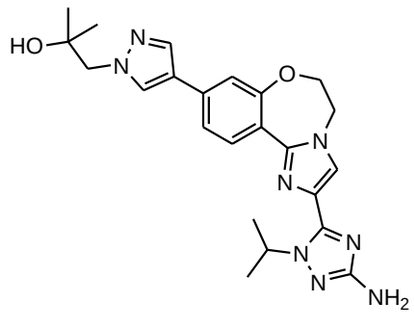
nº	estructura	nombre
185		2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo
186		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
187		10-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
188		[4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-metanol
189		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ol

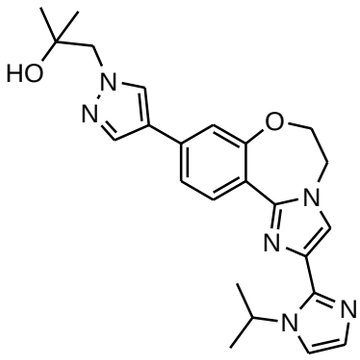
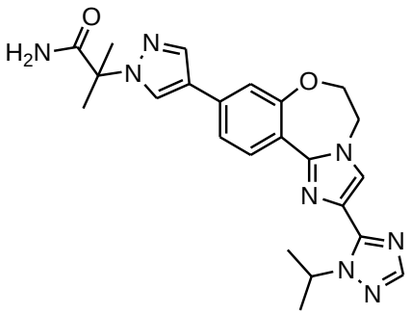
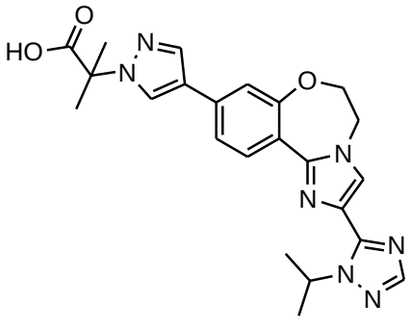
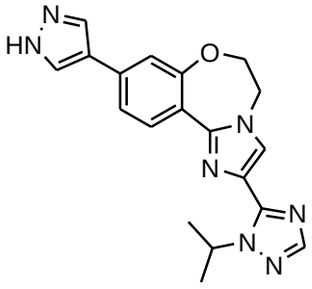
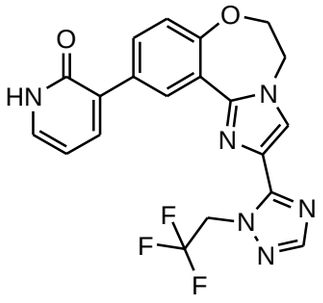
nº	estructura	nombre
190		1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
191		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(metilsulfonil)etil)azetidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
192		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-acetamida
193		(1-aminociclopropil)(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)metanona
194		9-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

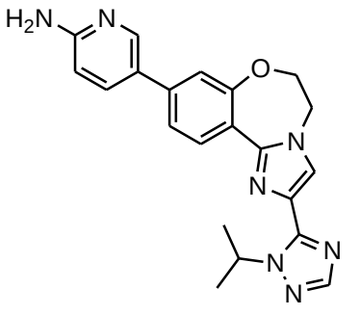
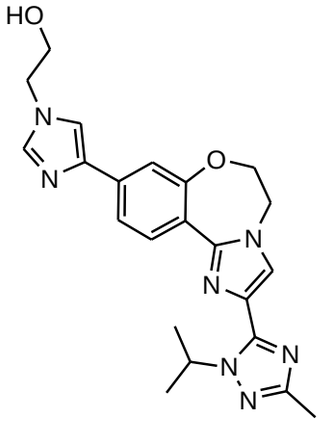
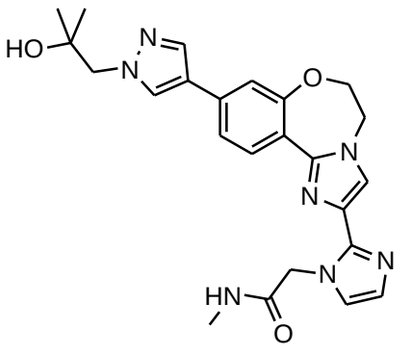
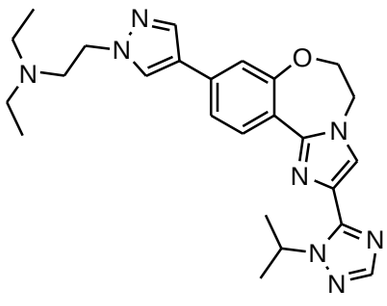
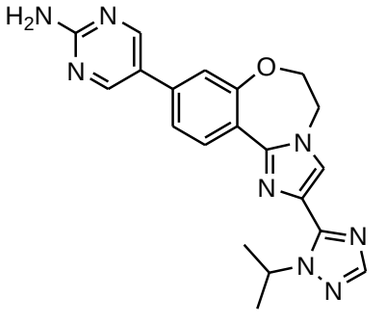
nº	estructura	nombre
195		1-(4-(2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
196		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanamida
197		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida
198		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

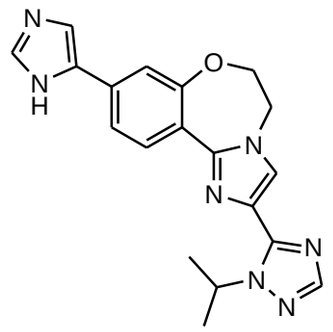
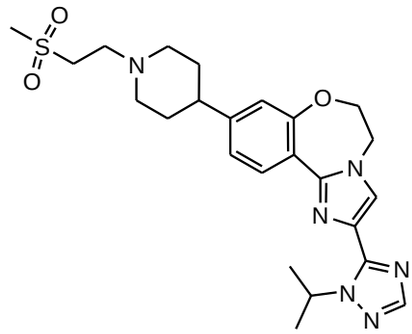
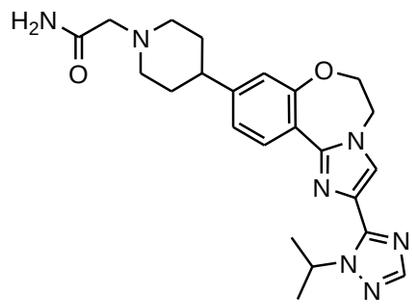
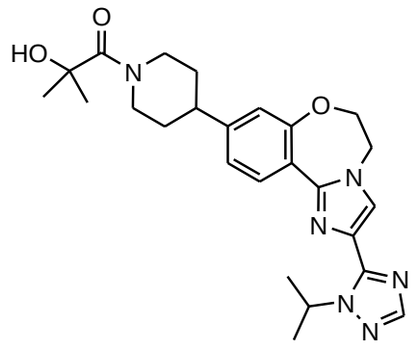
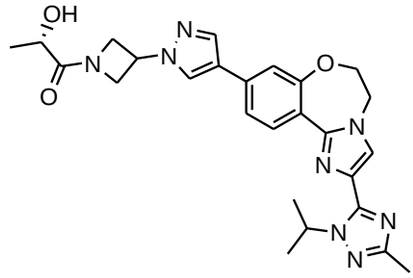
nº	estructura	nombre
199		9-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
200		N-isopropil-2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)acetamida
201		2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-etanol
202		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
203		3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

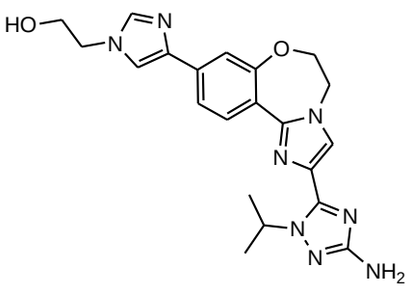
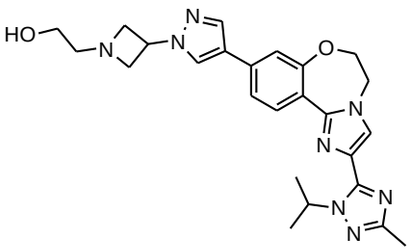
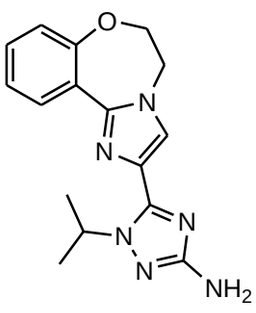
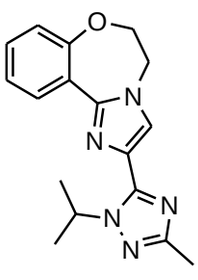
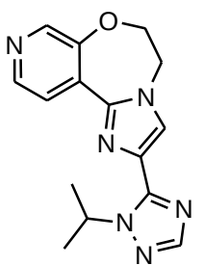
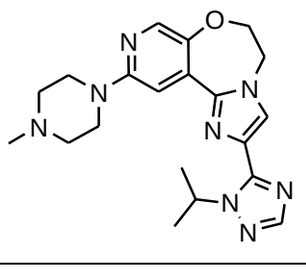
nº	estructura	nombre
204		9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-il)etilsulfonil)azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
205		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropanamida
206		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
207		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol
208		2-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol

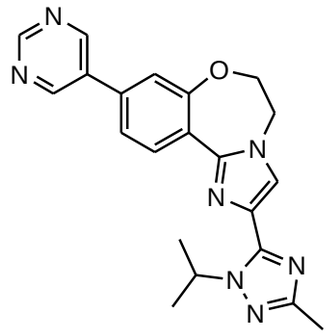
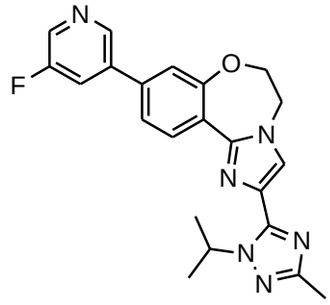
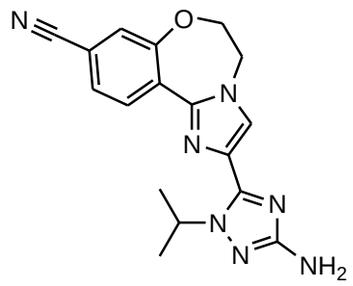
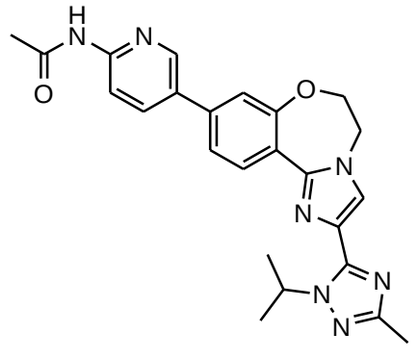
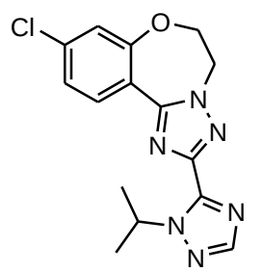
nº	estructura	nombre
209		2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-2-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
210		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
211		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
212		2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N-metilacetamida
213		1-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

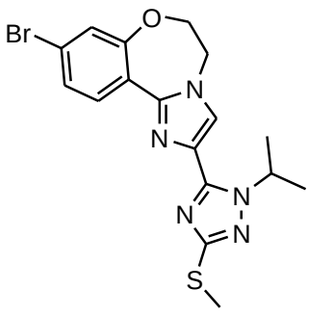
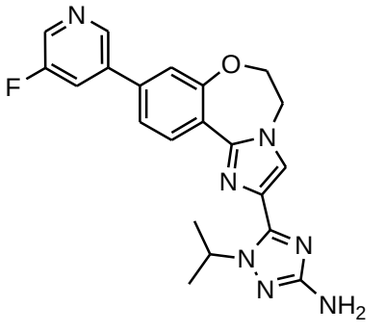
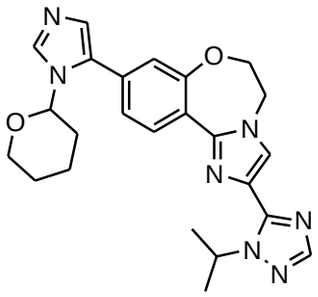
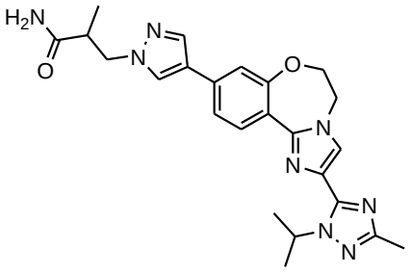
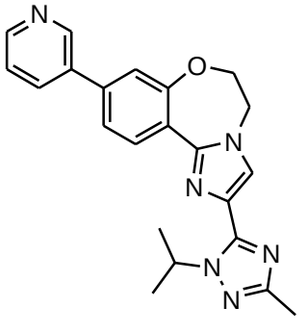
nº	estructura	nombre
214		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
215		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida
216		ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico
217		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
218		3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

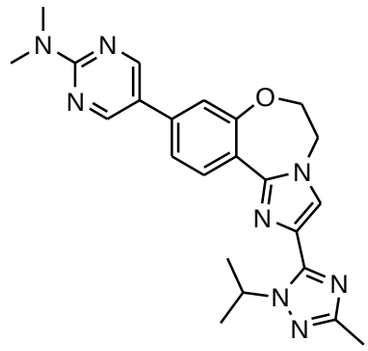
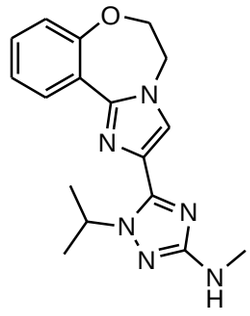
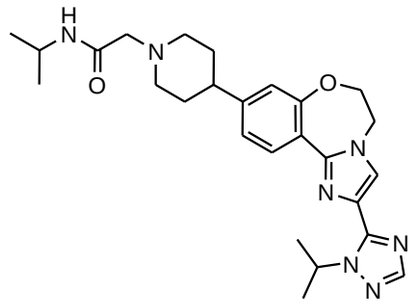
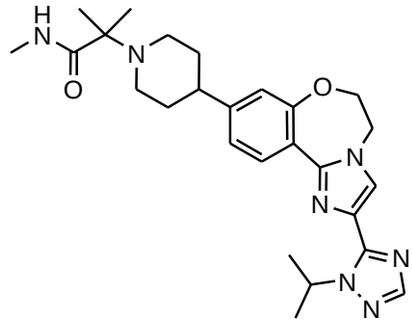
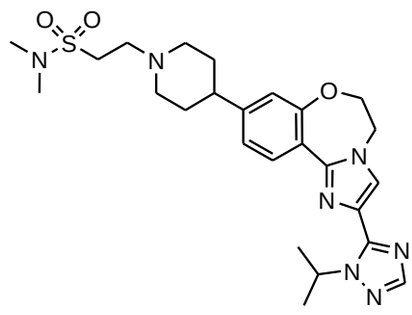
nº	estructura	nombre
219		5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)triazol-2-amina
220		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol
221		2-(2-(9-(1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metil-acetamida
222		N,N-dietil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina
223		5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina

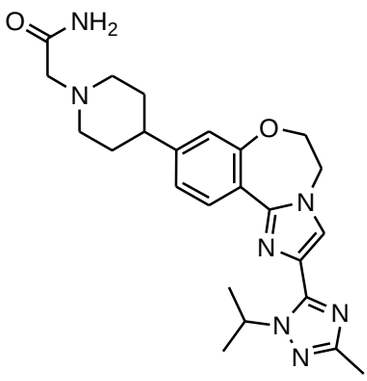
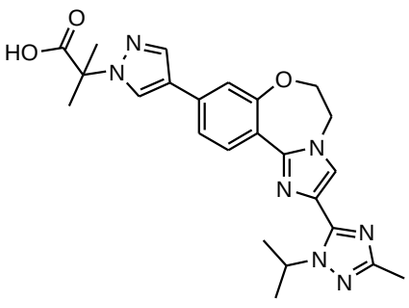
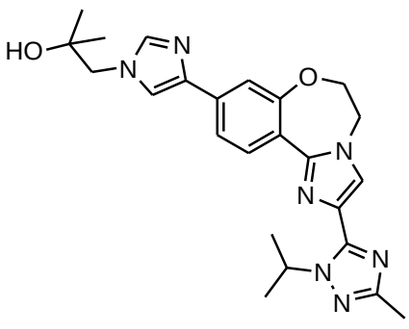
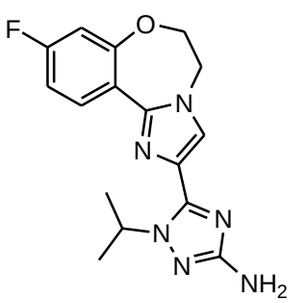
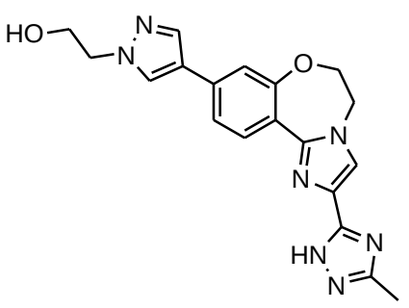
nº	estructura	nombre
224		9-(1H-imidazol-5-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
225		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
226		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida
227		2-hidroxi-1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
228		(2S)-2-hidroxi-1-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)propan-1-ona

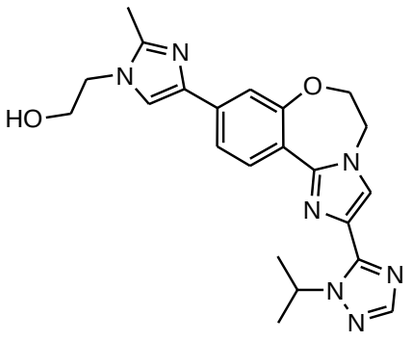
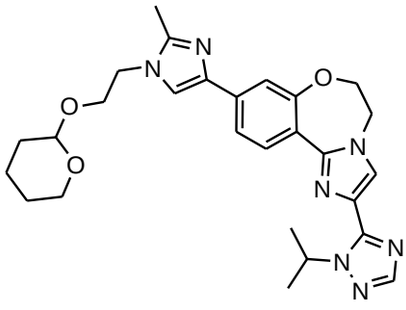
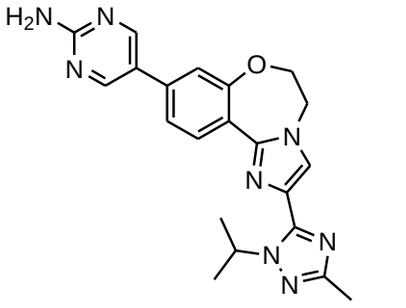
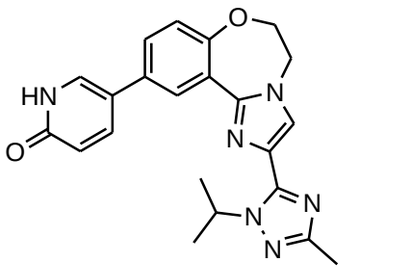
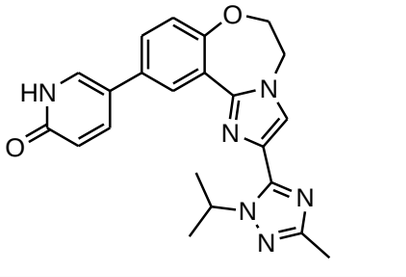
nº	estructura	nombre
229		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol
230		2-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)-etanol
231		5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
232		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
233		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepina
234		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepina

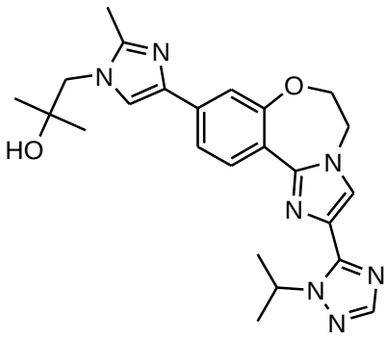
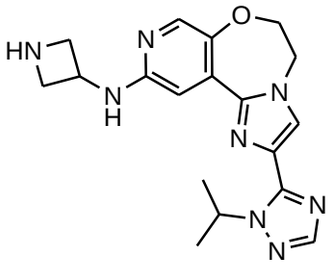
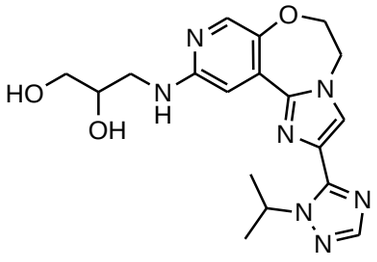
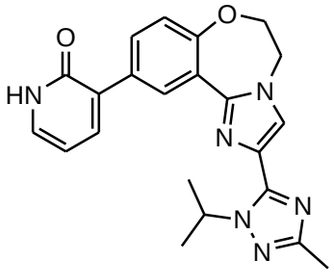
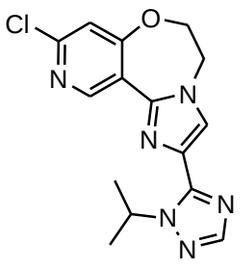
nº	estructura	nombre
235		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
236		9-(5-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
237		2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carbonitrilo
238		N-(5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)triazol-2-il)acetamida
239		9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]tri-azol[1,5-d][1,4]oxazepina

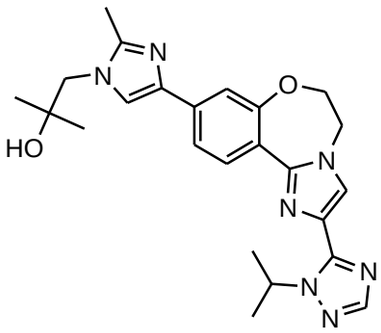
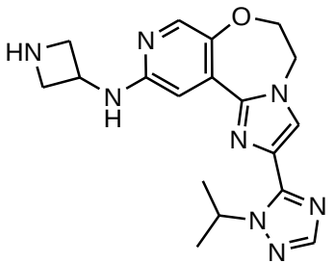
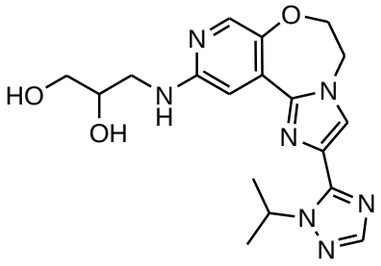
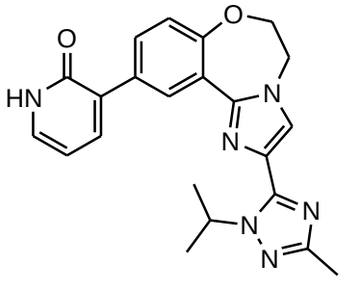
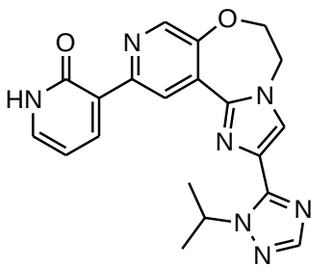
nº	estructura	nombre
240		9-bromo-2-(1-isopropil-3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
241		5-(9-(5-fluorpiridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
242		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
243		3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanamida
244		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(triazol-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

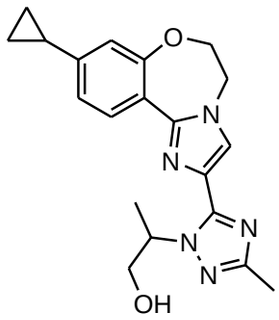
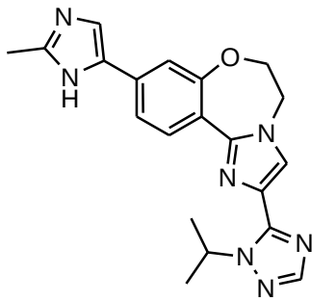
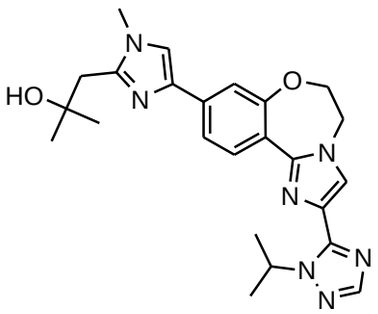
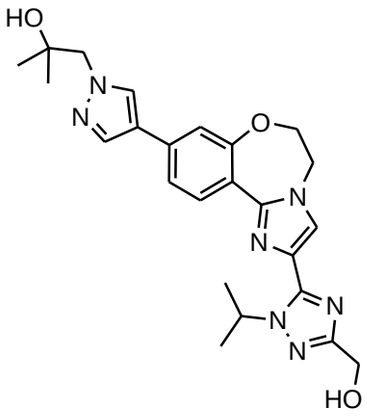
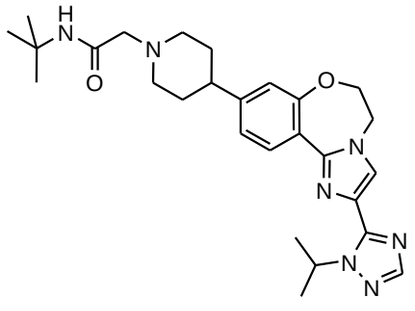
nº	estructura	nombre
245		5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina
246		5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-N-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
247		N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida
248		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida
249		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida

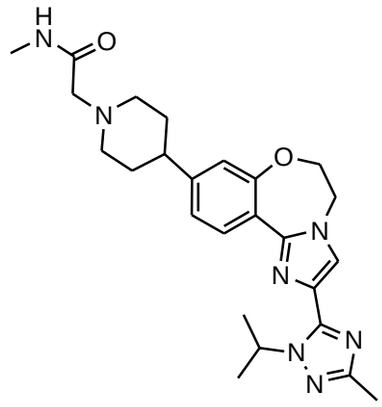
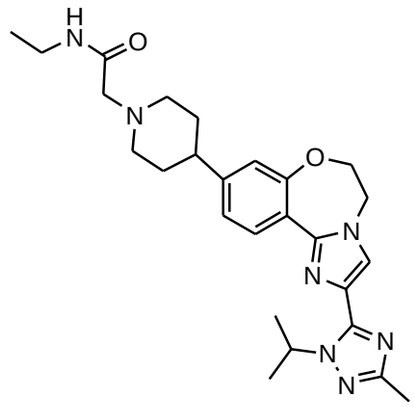
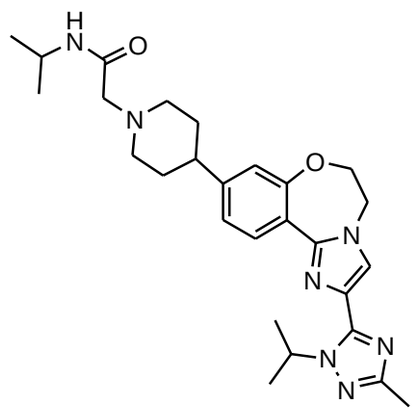
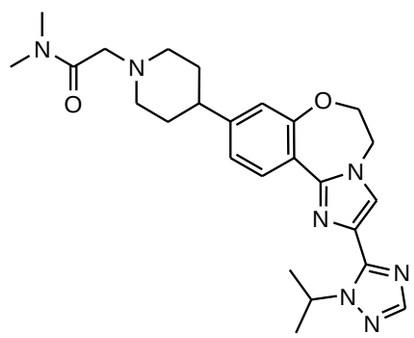
nº	estructura	nombre
250		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida
251		ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico
252		1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
253		5-(9-fluor-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
254		2-(4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

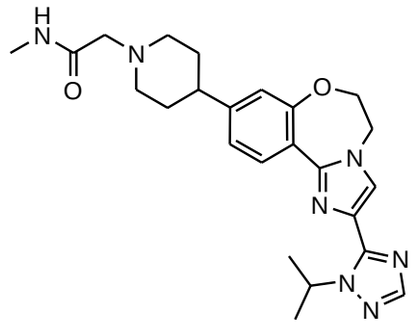
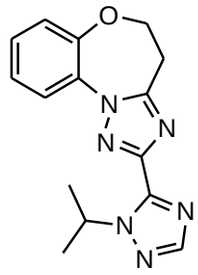
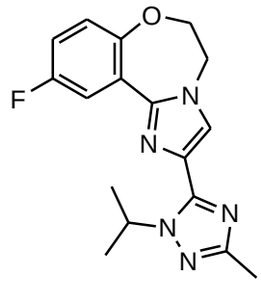
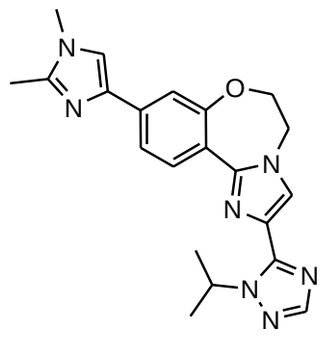
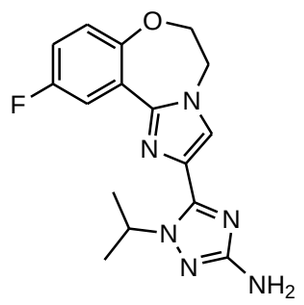
nº	estructura	nombre
255		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)etanol
256		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
257		5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina
258		5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona
259		5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

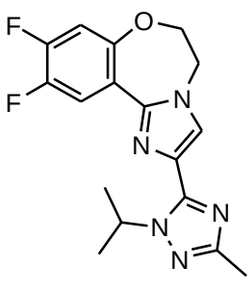
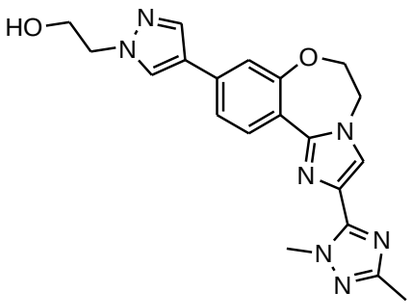
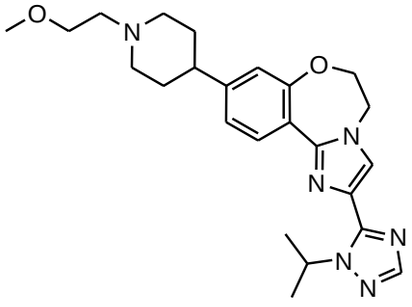
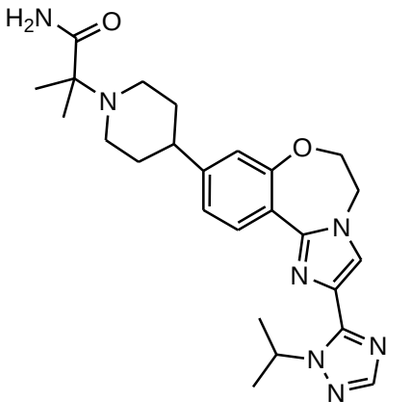
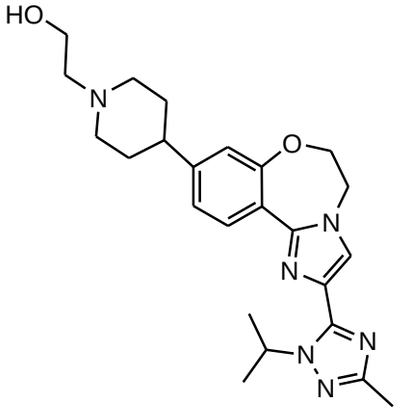
nº	estructura	nombre
260		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
261		N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amina
262		3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-ilamino)-propano-1,2-diol
263		3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona
264		9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

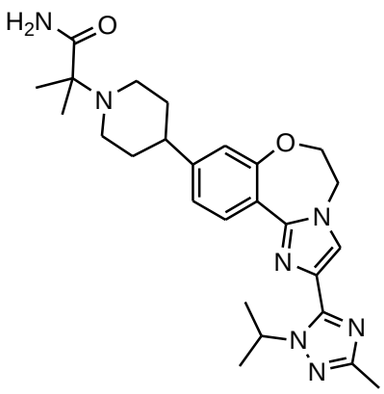
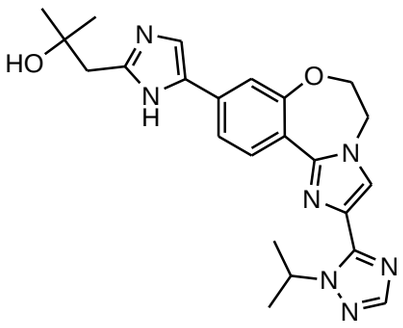
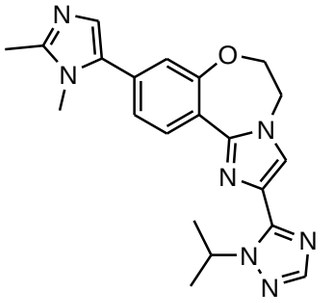
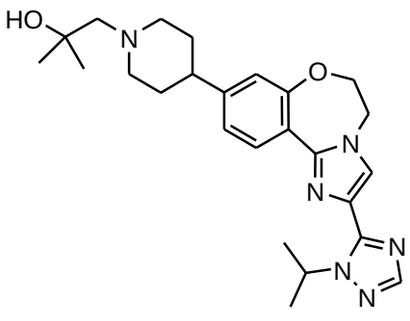
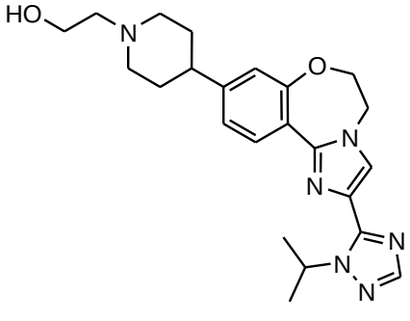
nº	estructura	nombre
265		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
266		N-(azetidin-3-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amina
267		3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-ilamino)-propano-1,2-diol
268		3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona
269		3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona

nº	estructura	nombre
270		2-(5-(9-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol
271		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-metil-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
272		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol
273		1-(4-(2-(3-(hidroximetil)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol
274		N-tert-butil-2-(4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida

nº	estructura	nombre
275		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida
276		N-etil-2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida
277		N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida
278		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

nº	estructura	nombre
279		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N-metilacetamida
280		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]-oxazepina
281		10-fluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
282		9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
283		5-(10-fluor-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

nº	estructura	nombre
284		9,10-difluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
285		2-(4-(2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
286		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-9-(1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
287		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida
288		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanol

nº	estructura	nombre
289		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida
290		1-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol
291		9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
292		1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol
293		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanol

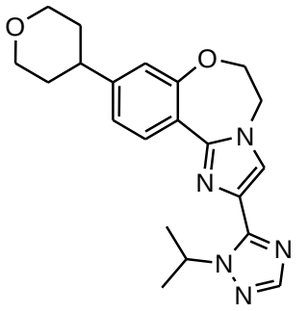
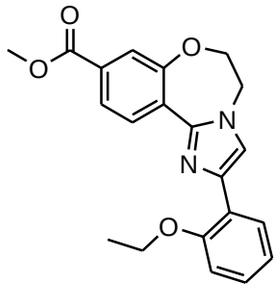
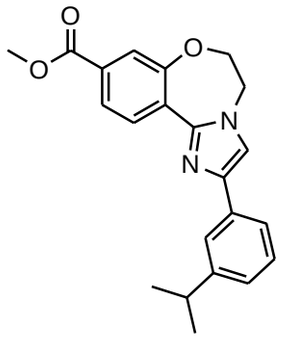
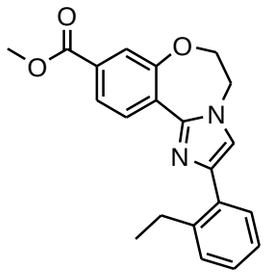
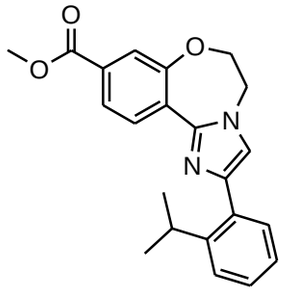
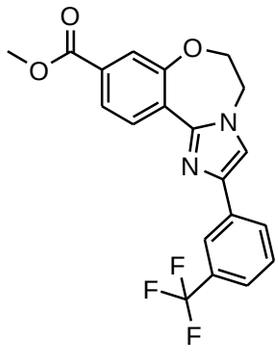
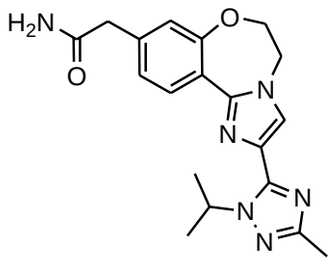
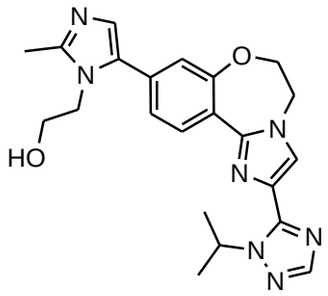
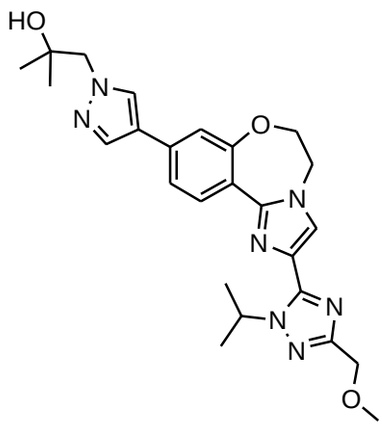
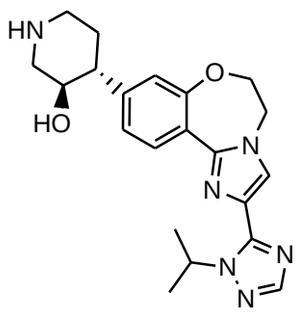
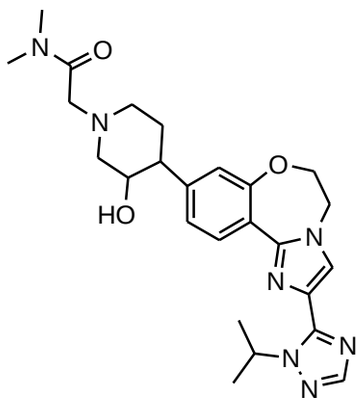
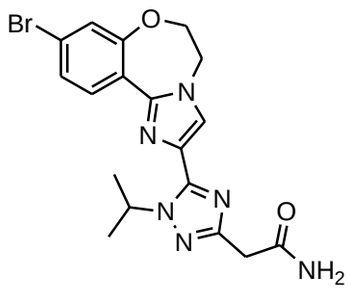
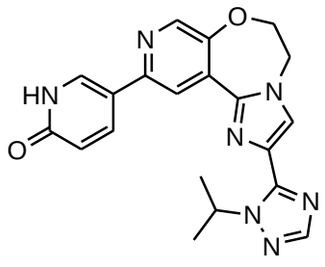
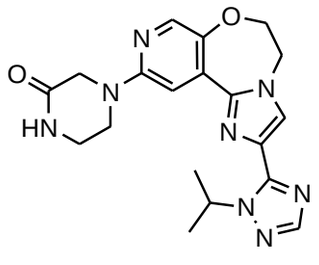
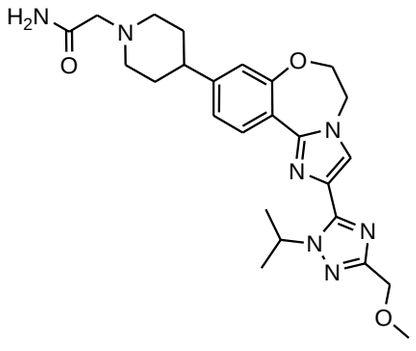
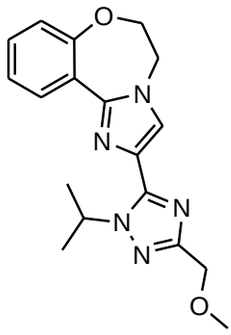
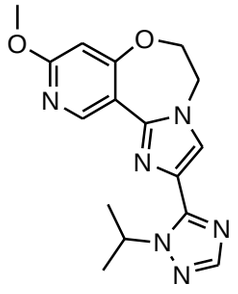
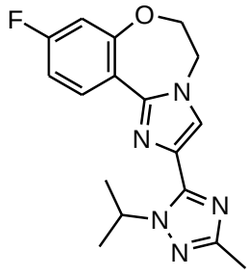
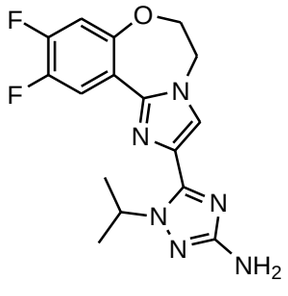
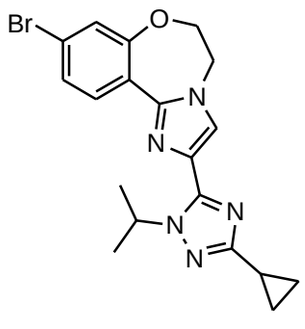
nº	estructura	nombre
294		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

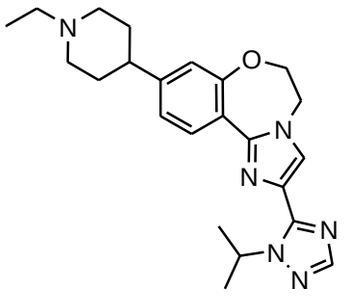
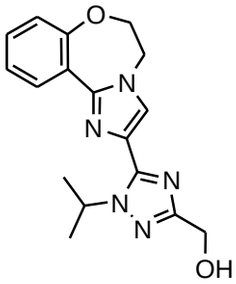
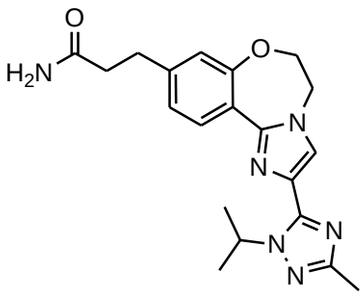
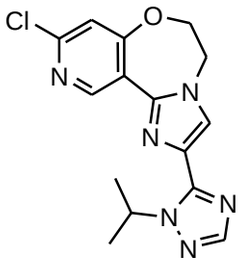
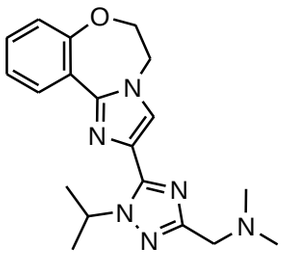
Tabla 2

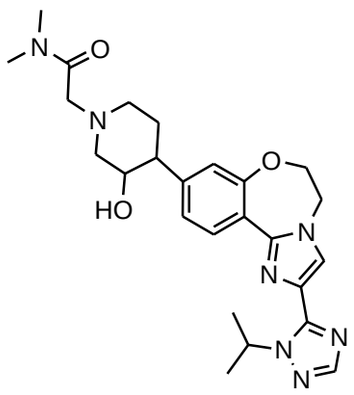
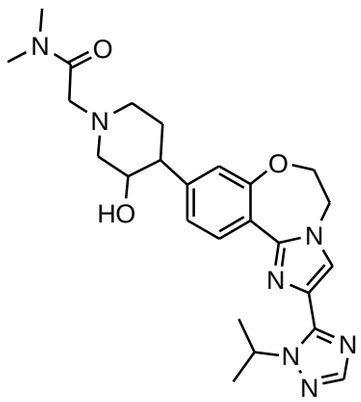
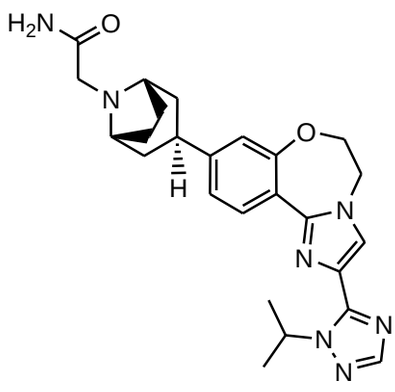
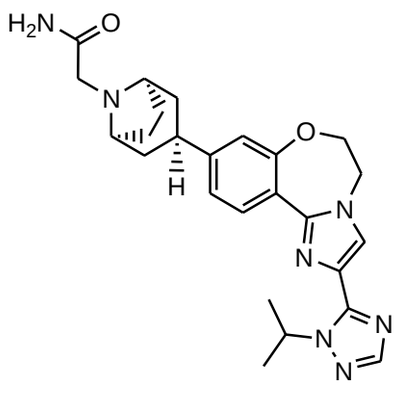
nº	estructura	nombre
295		2-(2-etoxifenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo
296		2-(3-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo
297		2-(2-etilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo
298		2-(2-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

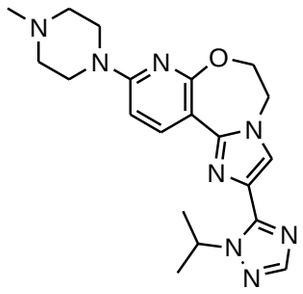
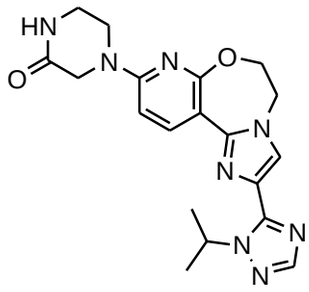
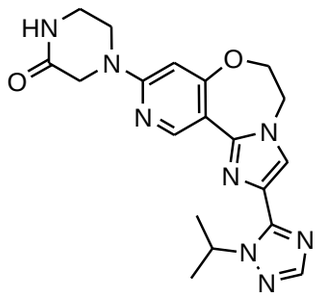
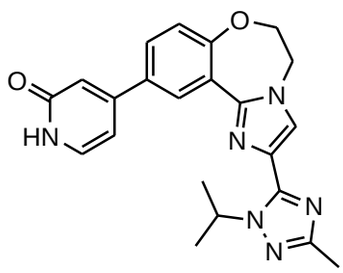
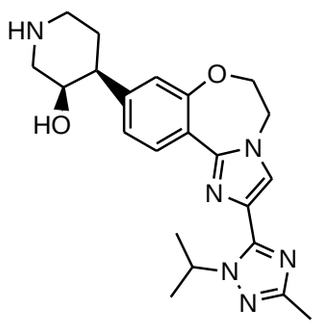
nº	estructura	nombre
299		2-(3-(trifluormetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo
300		2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)acetamida
301		2-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)etanol
302		1-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
303		(3R,4R)-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-3-ol

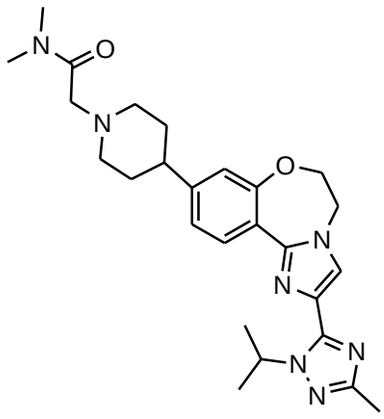
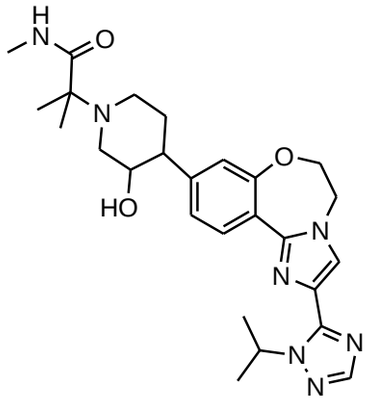
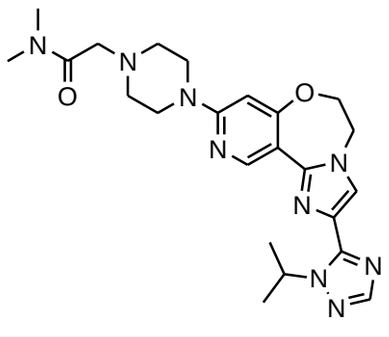
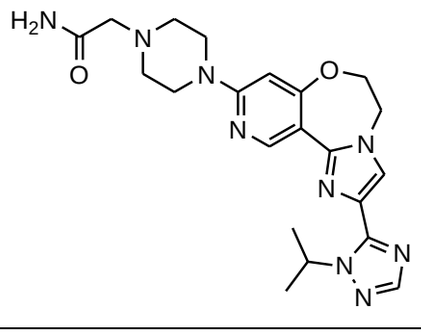
nº	estructura	nombre
304		cis/trans-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica
305		2-(5-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-acetamida
306		5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona
307		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-il)-piperazin-2-ona
308		2-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida

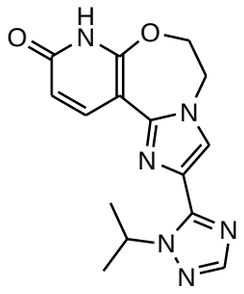
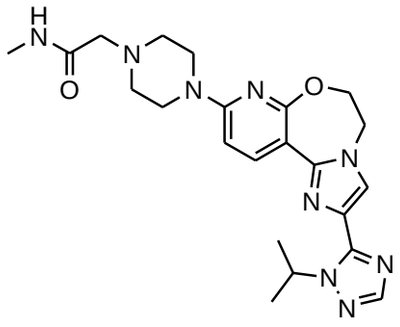
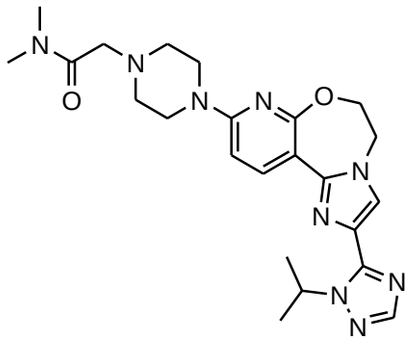
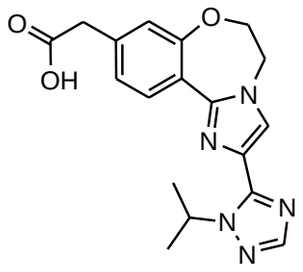
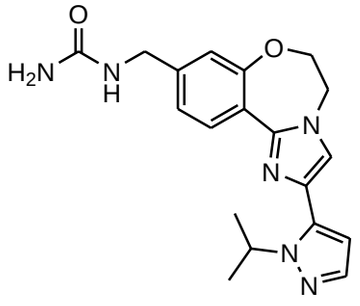
nº	estructura	nombre
309		2-(1-isopropil-3-(metoxi-metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
310		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metoxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepina
311		9-fluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
312		5-(9,10-difluor-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
313		9-bromo-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

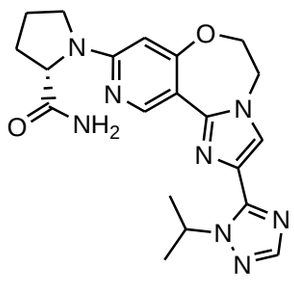
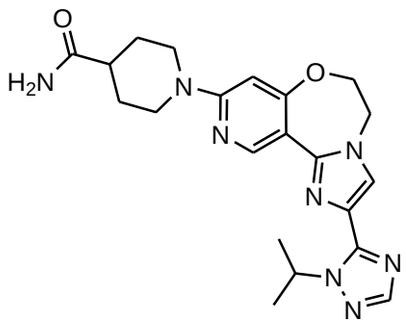
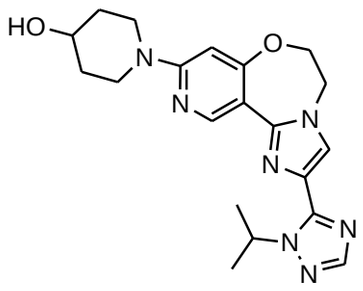
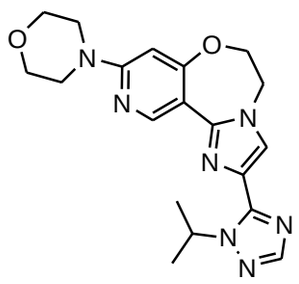
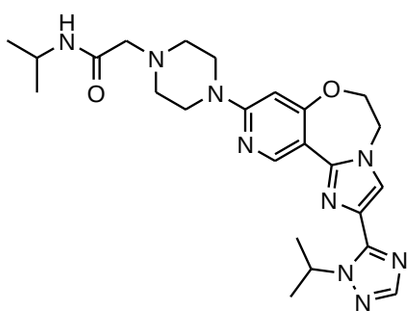
nº	estructura	nombre
314		9-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
315		(5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
316		3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-propanamida
317		9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina
318		1-(5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina

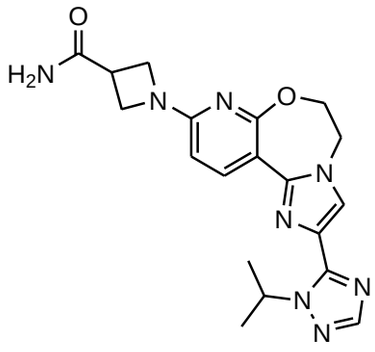
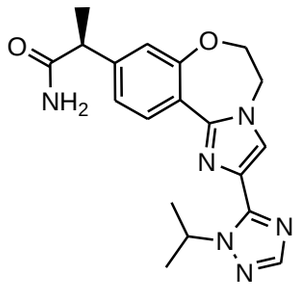
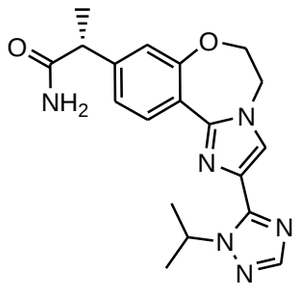
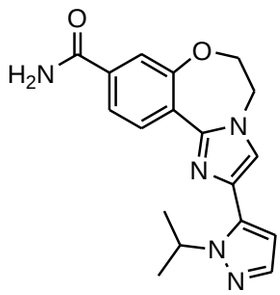
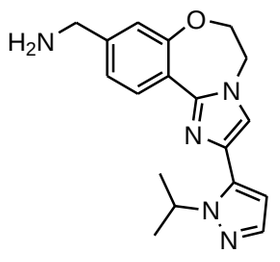
nº	estructura	nombre
319		cis-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica
320		trans-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica
321		2-((1R,3R,5S)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-8-il)acetamida
322		2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-8-il)acetamida

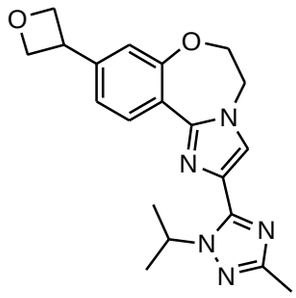
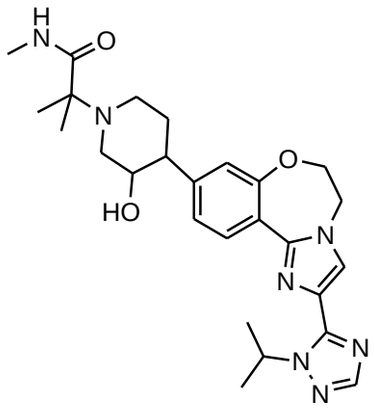
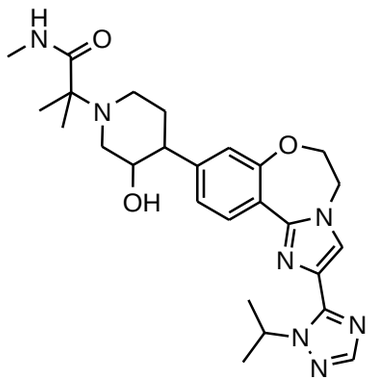
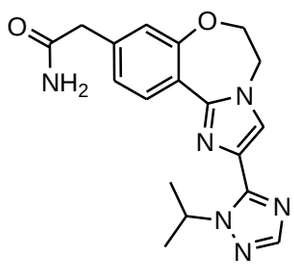
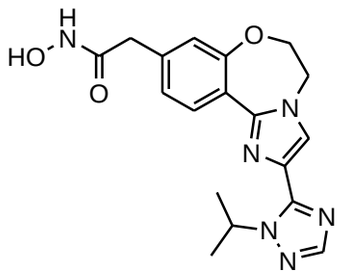
nº	estructura	nombre
323		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepina
324		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperazin-2-ona
325		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperazin-2-ona
326		
327		4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona
328		(3R,4S)-4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-3-ol

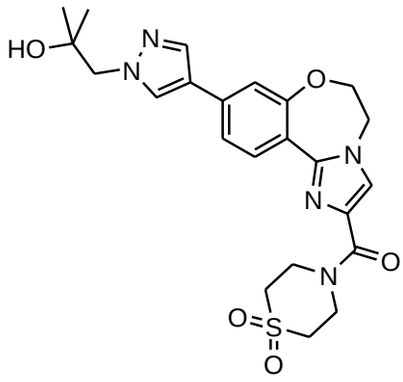
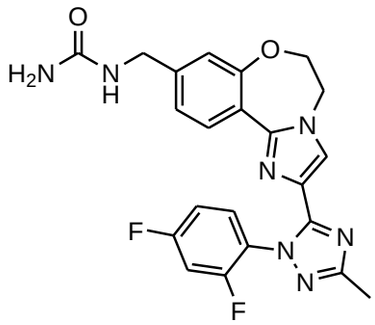
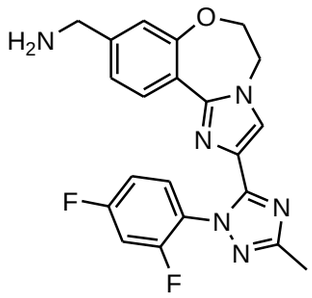
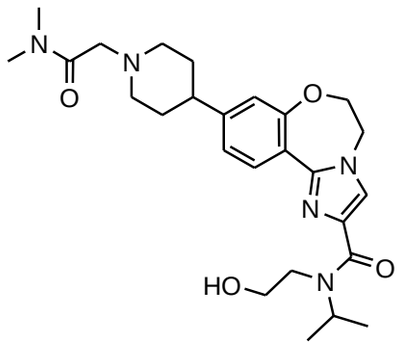
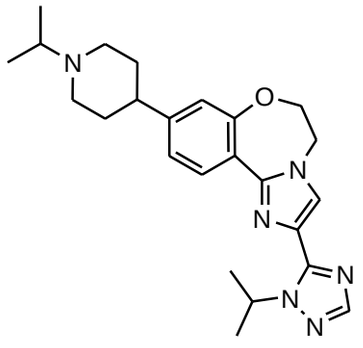
nº	estructura	nombre
329		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
330		2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida
331		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
332		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)acetamida

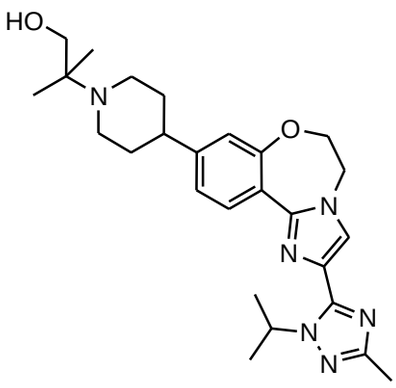
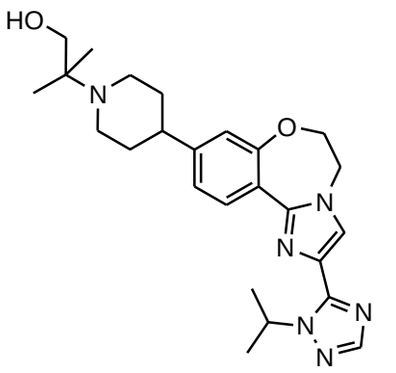
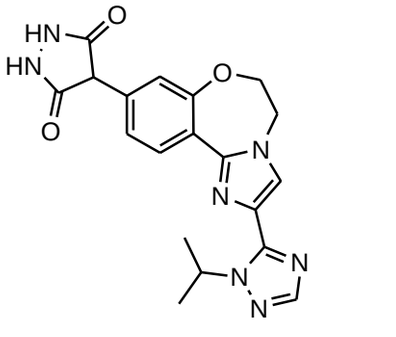
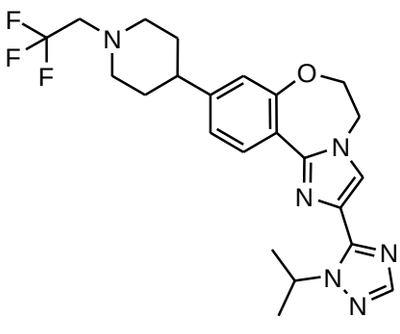
nº	estructura	nombre
333		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9(8H)-ona
334		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N-metil-acetamida
335		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
336		ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)acético
337		1-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)urea

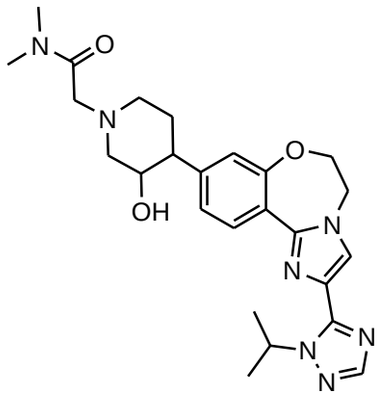
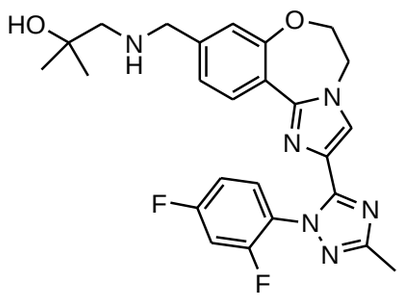
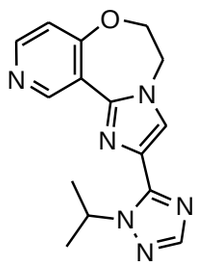
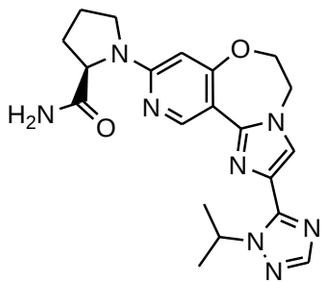
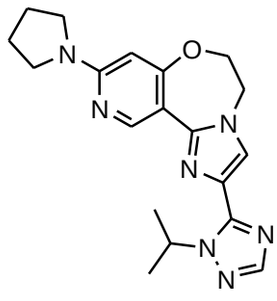
nº	estructura	nombre
338		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
339		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-piperidina-4-carboxamida
340		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-4-ol
341		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-morfolino-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepina
342		N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acetamida

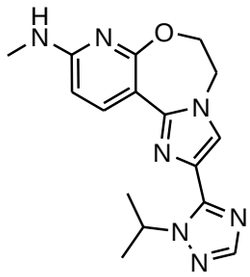
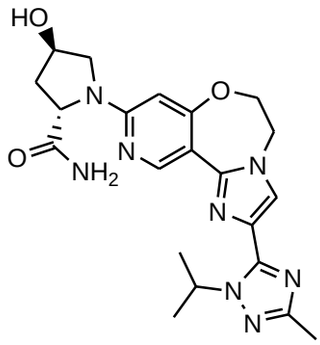
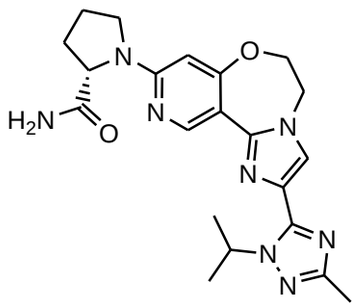
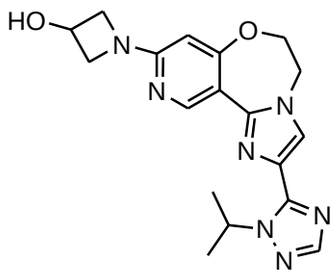
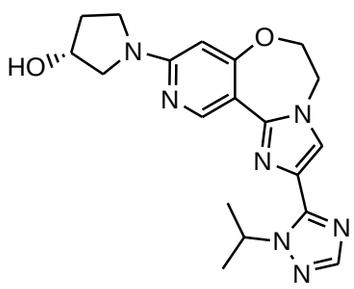
nº	estructura	nombre
343		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9-il)azetidina-3-carboxamida
344		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-propanamida
345		(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-propanamida
346		2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida
347		(2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metanamina

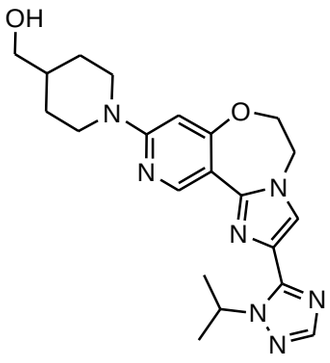
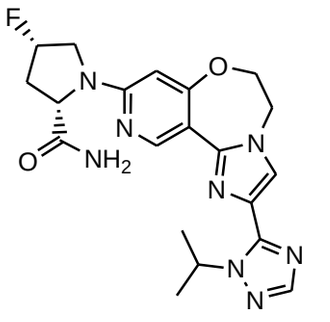
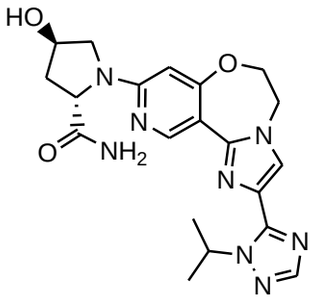
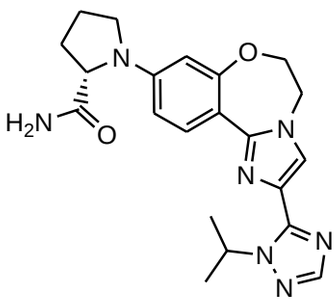
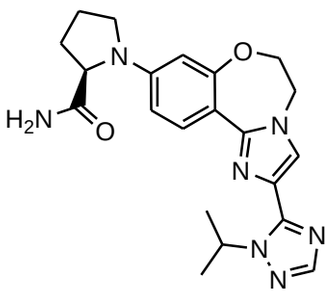
nº	estructura	nombre
348		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
349		2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida
350		2-(3-hidroxi-4-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida
351		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)acetamida
352		N-hidroxi-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-acetamida

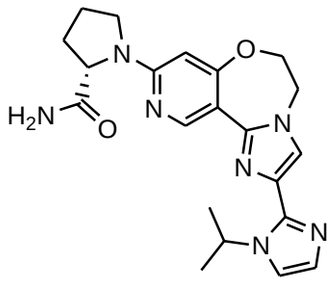
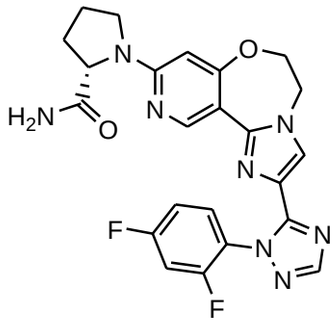
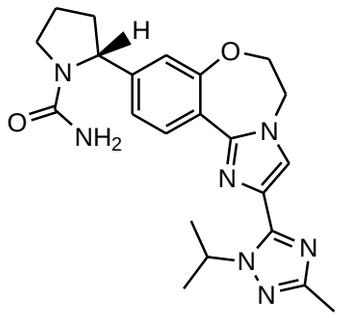
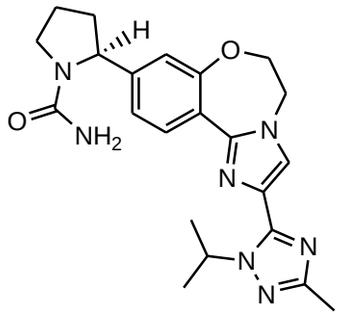
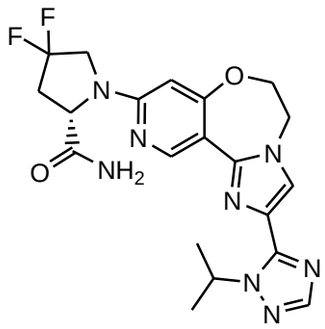
nº	estructura	nombre
353		(9-(1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)(S-dioxotiomorfolino)metanona
354		1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)urea
355		(2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-metanamina
356		9-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxo-etil)piperidin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida
357		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-isopropil-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

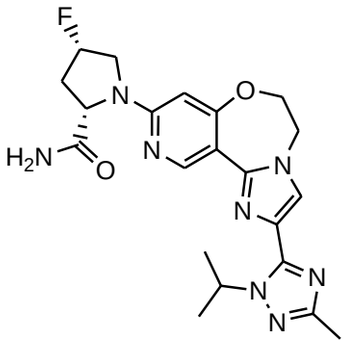
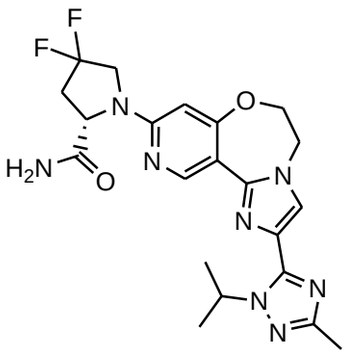
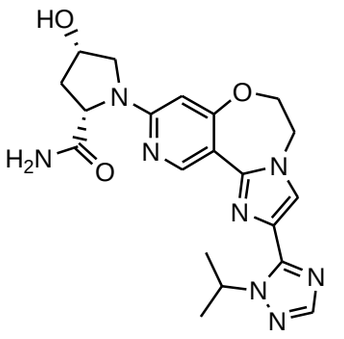
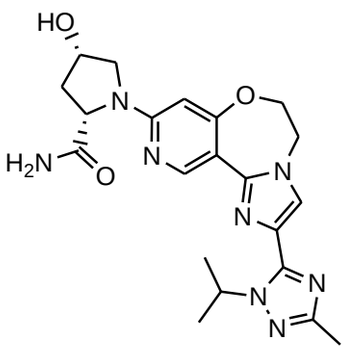
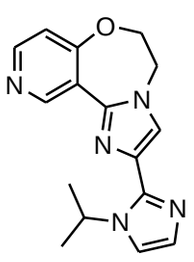
nº	estructura	nombre
358		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ol
359		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol
360		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirazolidina-3,5-diona
361		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2,2,2-trifluoretil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

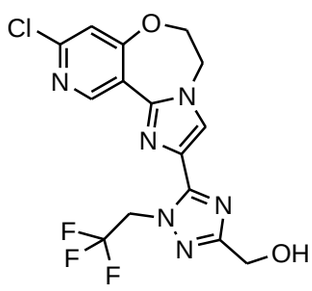
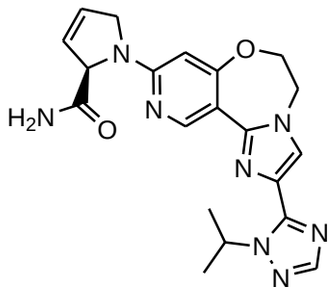
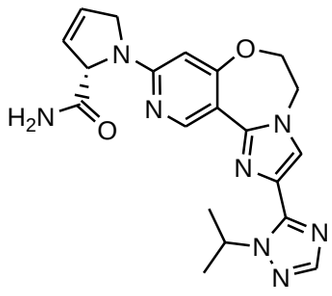
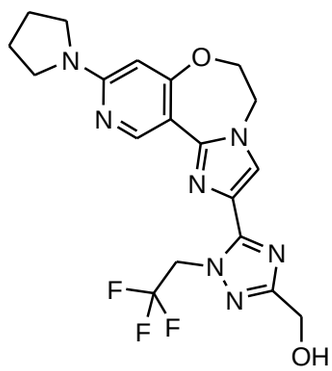
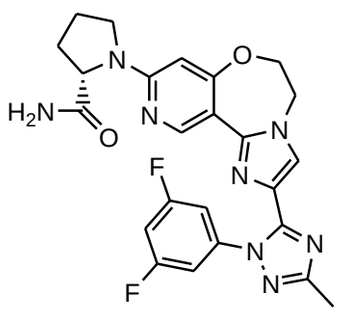
nº	estructura	nombre
362		2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida
363		1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metilamino)-2-metil-propan-2-ol
364		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina
365		(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
366		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

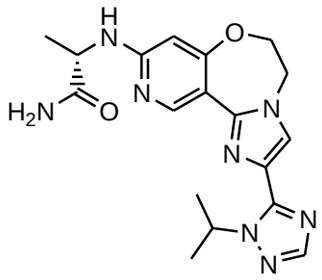
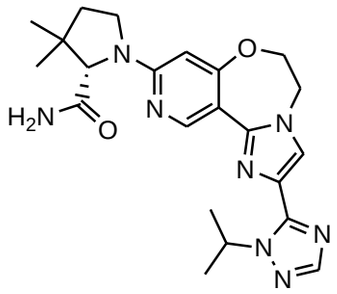
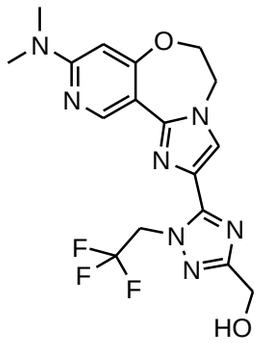
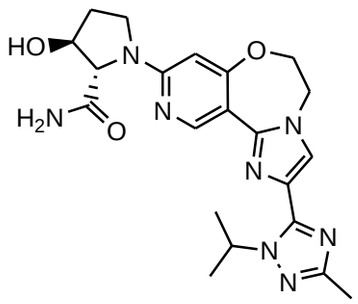
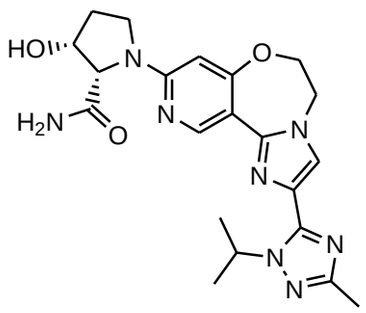
nº	estructura	nombre
367		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amina
368		(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
369		(2S)-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
370		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)azetidin-3-ol
371		(3R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidin-3-ol

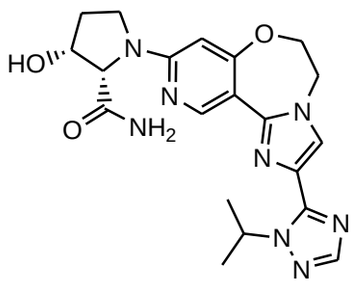
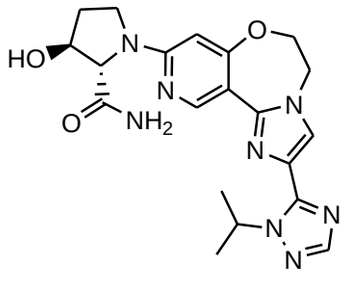
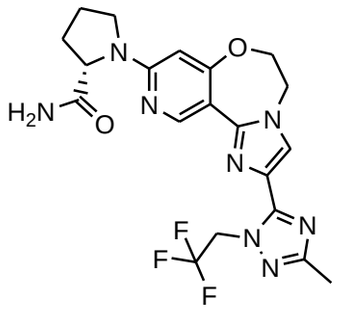
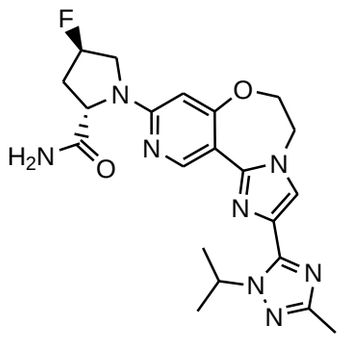
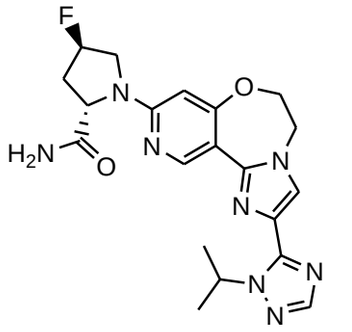
nº	estructura	nombre
372		(1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-4-il)metanol
373		(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
374		(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
375		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
376		(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

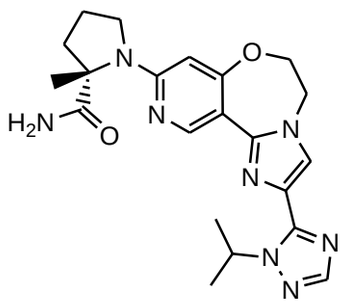
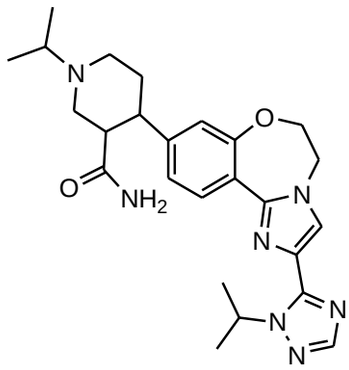
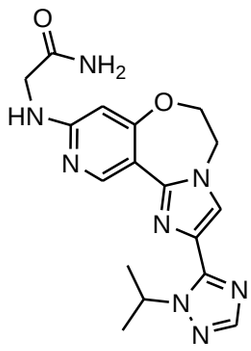
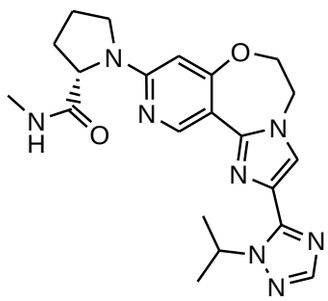
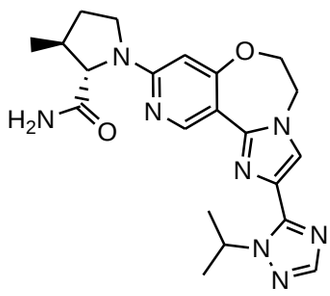
nº	estructura	nombre
377		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
378		(2S)-1-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
379		(2R)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida
380		(2S)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida
381		(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

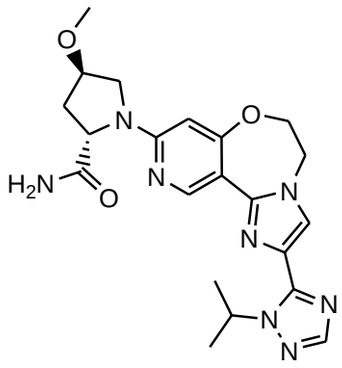
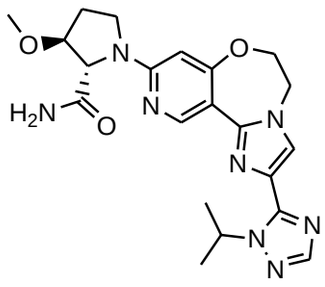
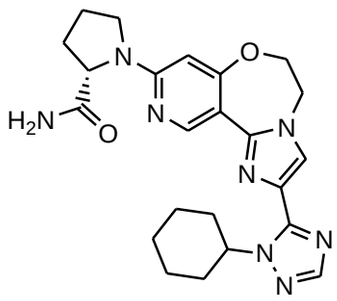
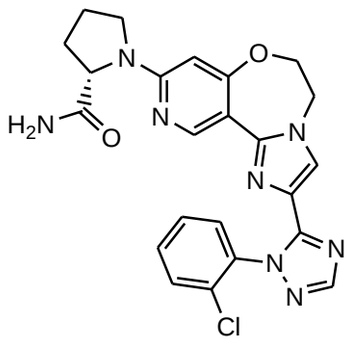
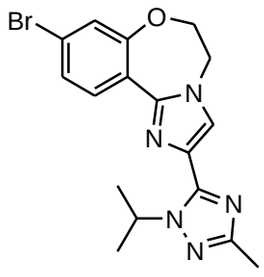
nº	estructura	nombre
382		(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
383		(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
384		(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
385		(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
386		2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina

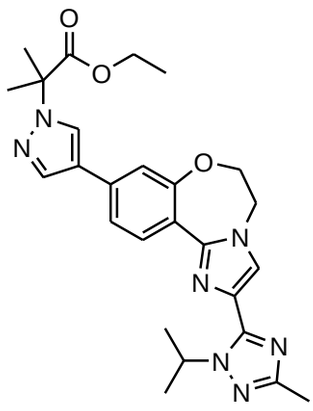
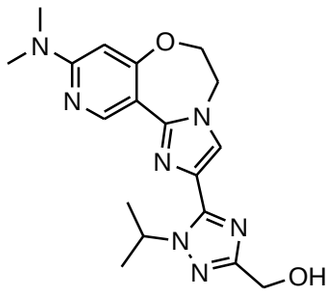
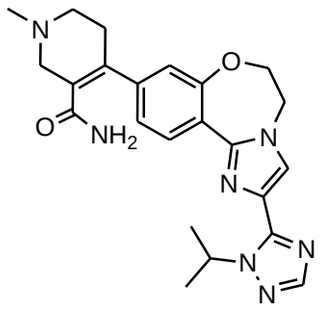
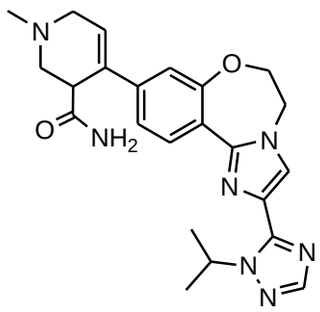
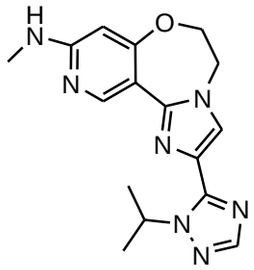
nº	estructura	nombre
387		(5-(9-cloro-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
388		(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida
389		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida
390		(5-(9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
391		(2S)-1-(2-(1-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

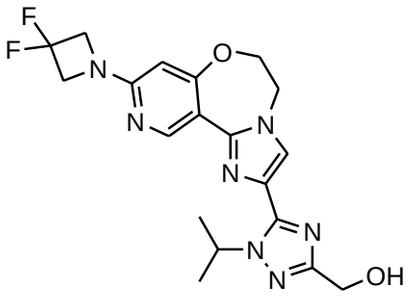
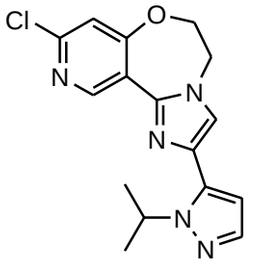
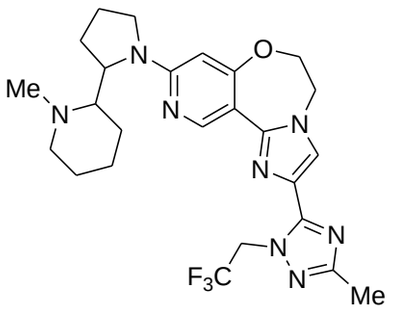
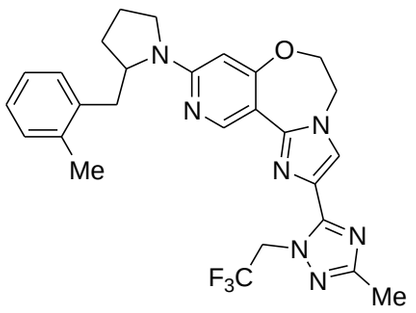
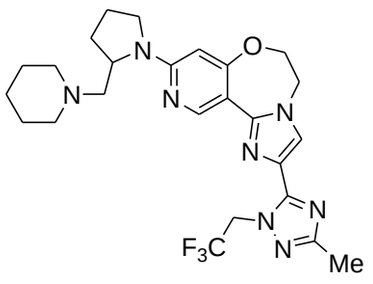
nº	estructura	nombre
392		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida
393		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3,3-dimetilpirrolidina-2-carboxamida
394		(5-(9-(dimetilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
395		(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
396		(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida

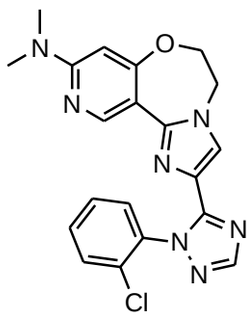
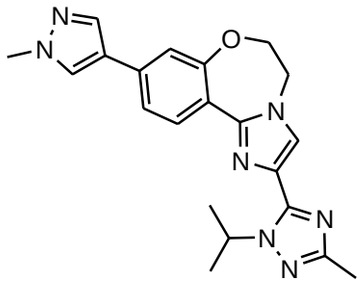
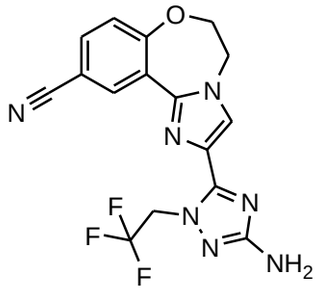
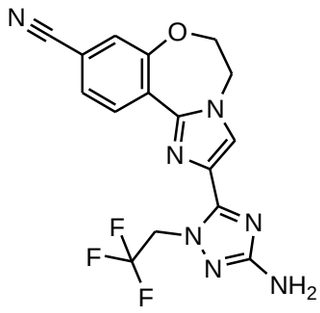
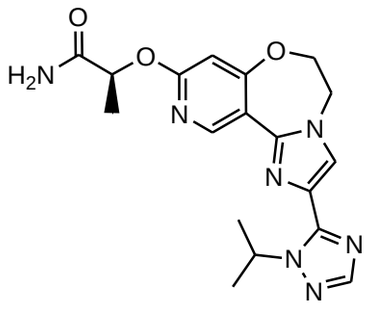
nº	estructura	nombre
397		(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
398		(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
399		(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
400		(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
401		(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida

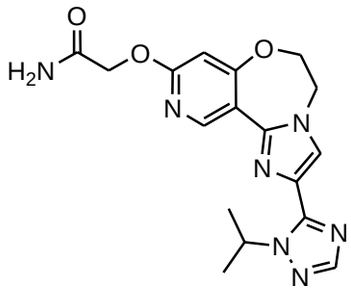
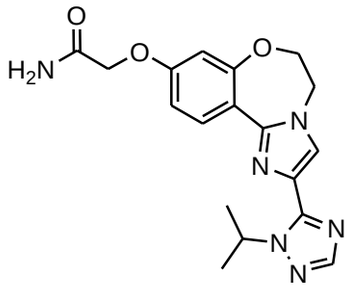
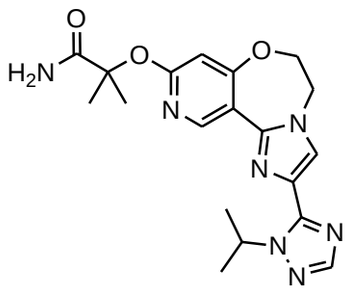
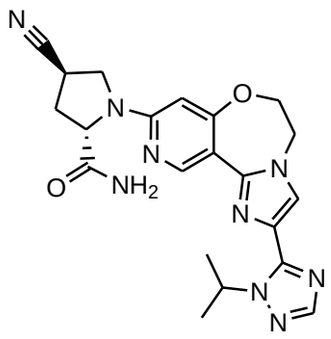
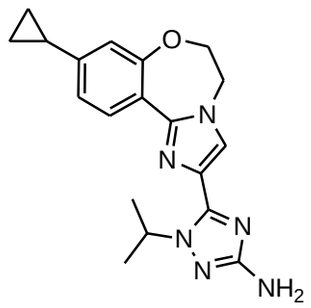
nº	estructura	nombre
402		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida
403		1-isopropil-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-3-carboxamida
404		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida
405		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida
406		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3-metilpirrolidina-2-carboxamida

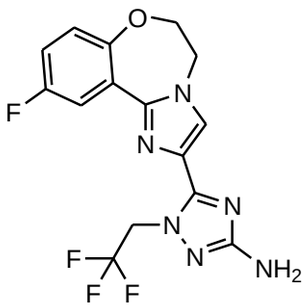
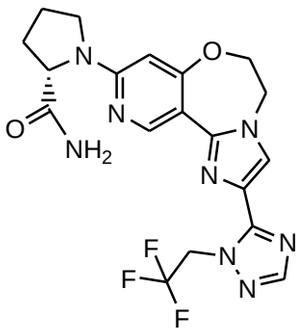
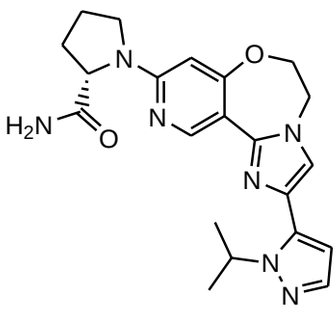
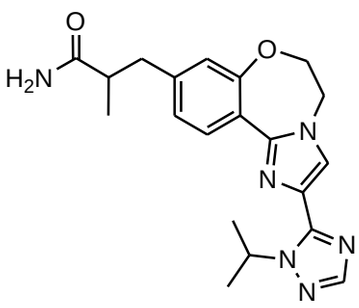
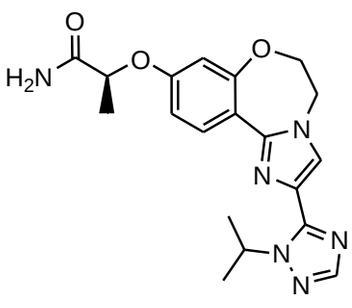
nº	estructura	nombre
407		(2S,4R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-4-metoxipirrolidina-2-carboxamida
408		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3-metoxipirrolidina-2-carboxamida
409		(2S)-1-(2-(1-ciclohexil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
410		(2S)-1-(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
411		9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

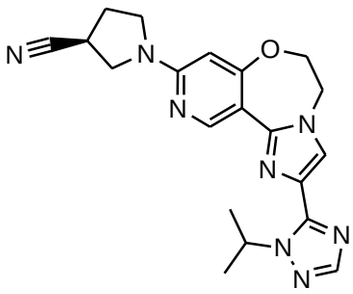
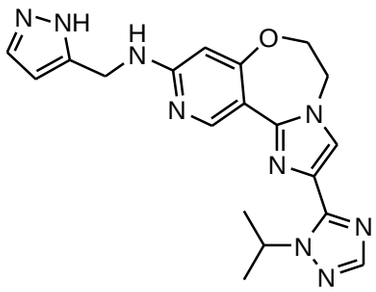
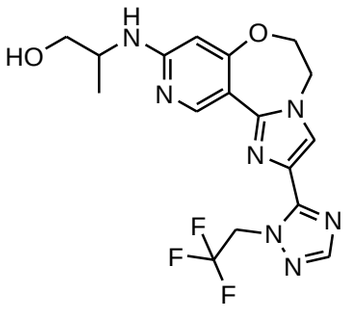
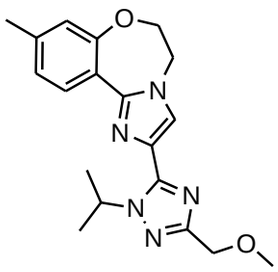
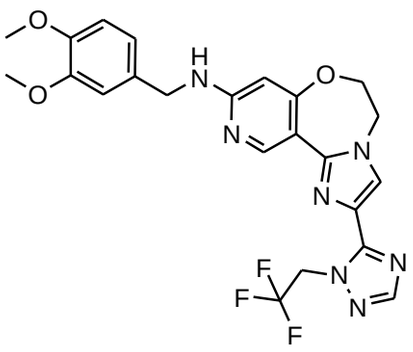
nº	estructura	nombre
412		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de etilo
413		(5-(9-(dimetilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
414		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida
415		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida
416		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

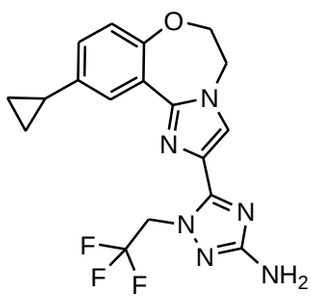
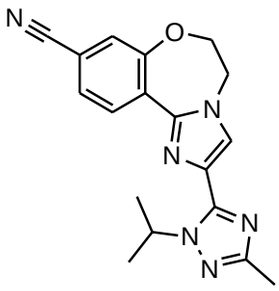
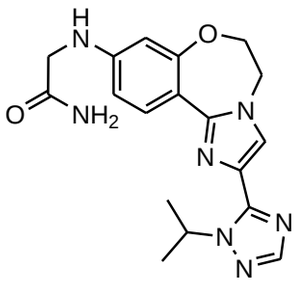
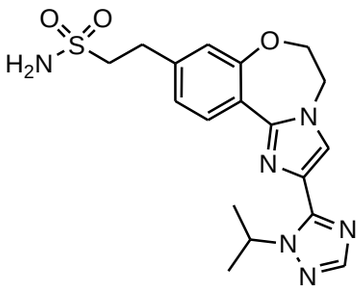
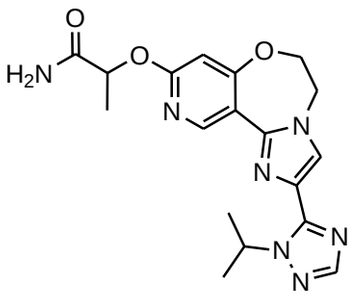
nº	estructura	nombre
417		(5-(9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol
418		9-cloro-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina
419		2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(1-metilpiperidin-2-il)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina
420		2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(2-metilbencil)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina
421		2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepina

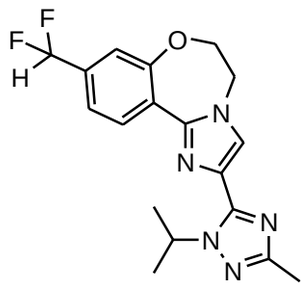
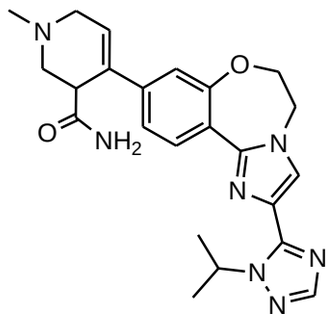
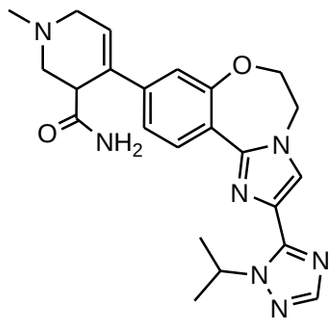
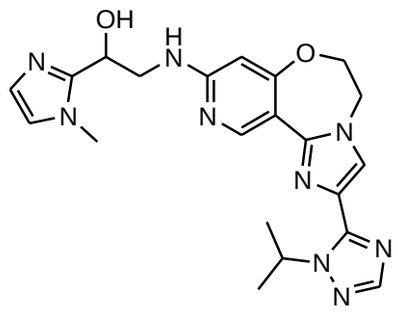
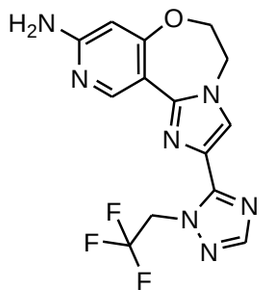
nº	estructura	nombre
422		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N,N-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina
423		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
424		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carbonitrilo
425		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carbonitrilo
426		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida

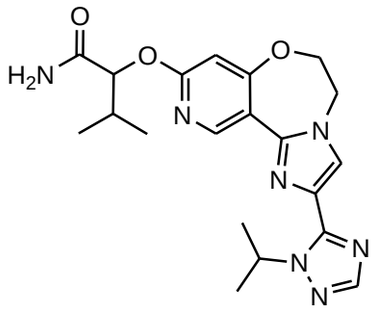
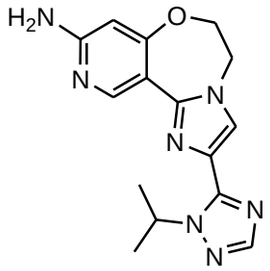
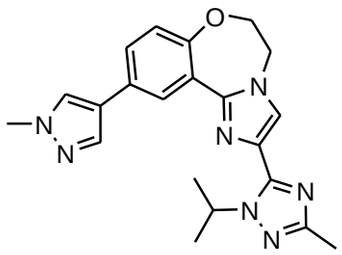
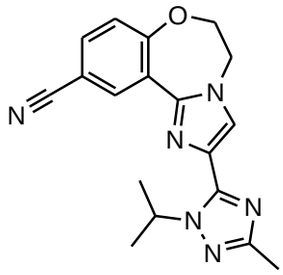
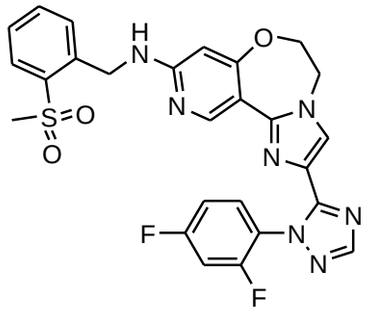
nº	estructura	nombre
427		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-acetamida
428		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)acetamida
429		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-2-metilpropanamida
430		(2S,4R)-4-ciano-1-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
431		5-(9-ciclopropil-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina

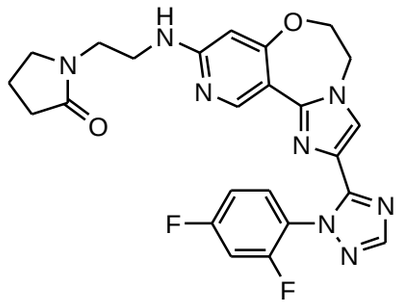
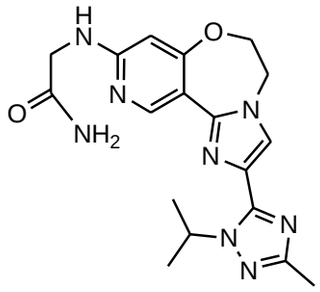
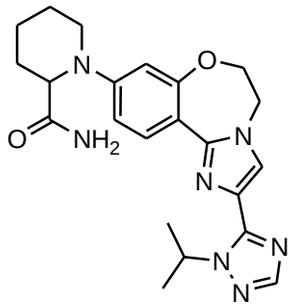
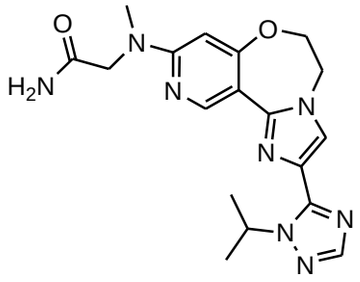
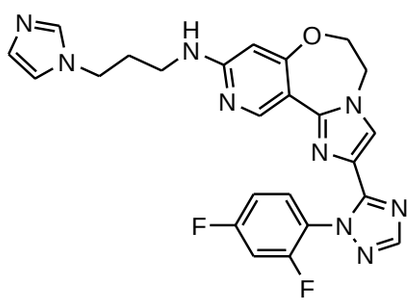
nº	estructura	nombre
432		5-(10-fluor-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
433		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
434		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
435		3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]-oxazepin-9-il)-2-metil-propanamida
436		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

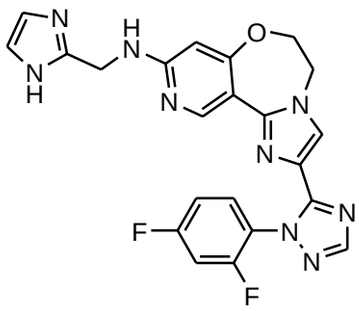
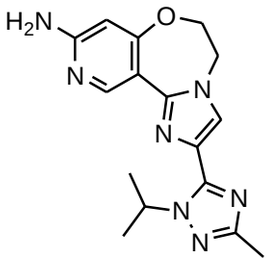
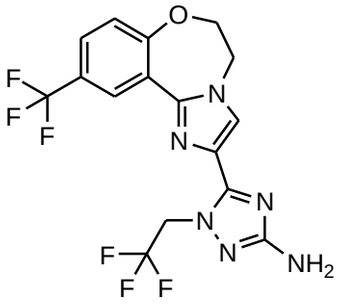
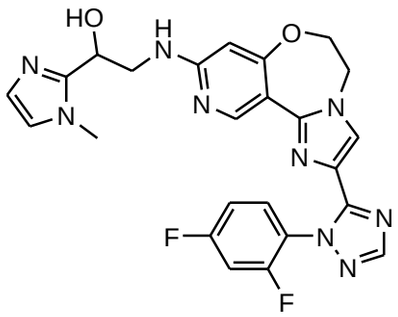
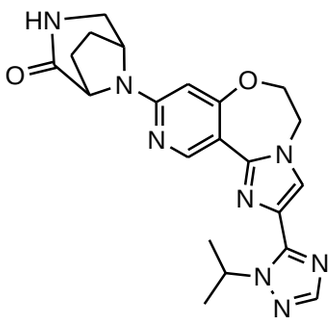
nº	estructura	nombre
437		(3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-3-carbonitrilo
438		N-((1H-pirazol-5-il)metil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-amina
439		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propan-1-ol
440		2-(1-isopropil-3-(metoxi-metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metil-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
441		N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

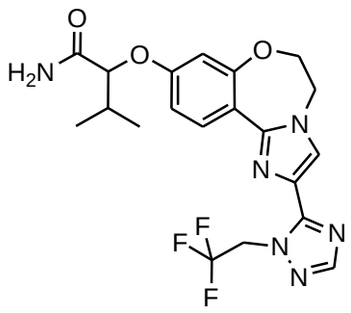
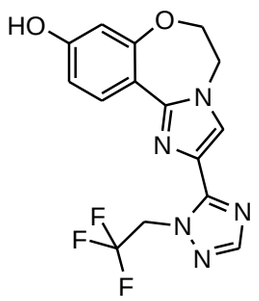
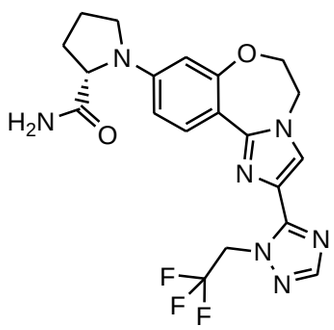
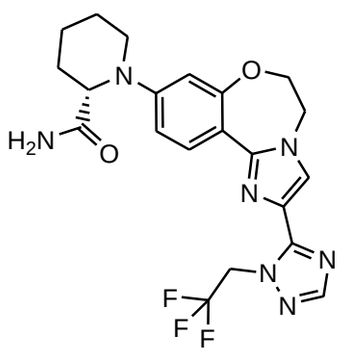
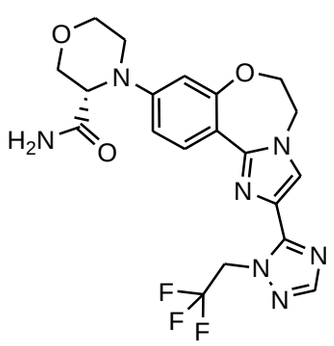
nº	estructura	nombre
442		5-(10-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
443		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carbonitrilo
444		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-ilamino)acetamida
445		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)etano-sulfonamida
446		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

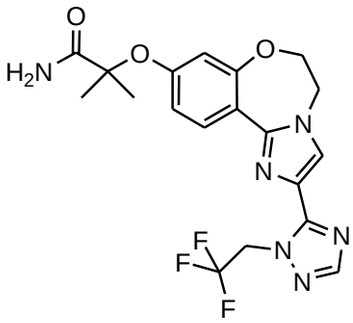
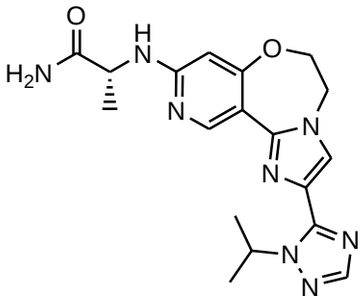
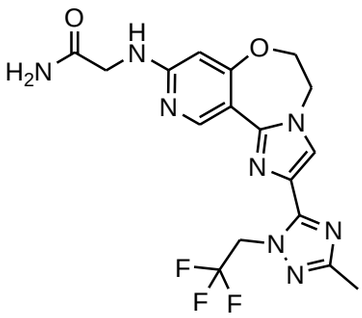
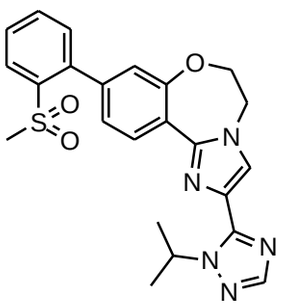
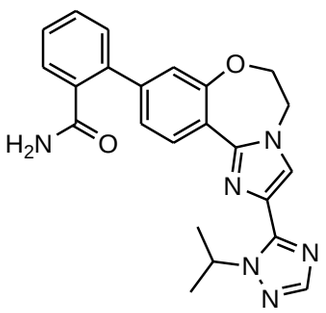
nº	estructura	nombre
447		9-(difluormetil)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
448		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida
449		4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida
450		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etanol
451		2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

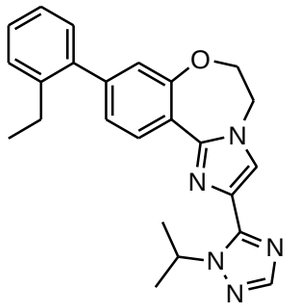
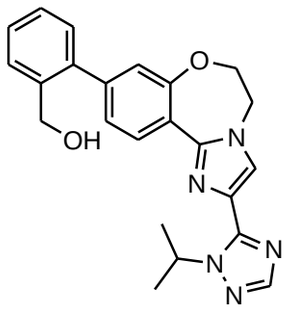
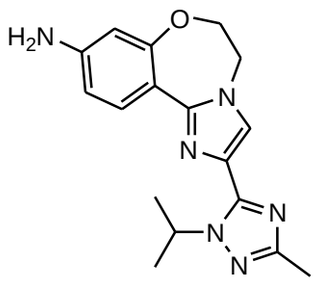
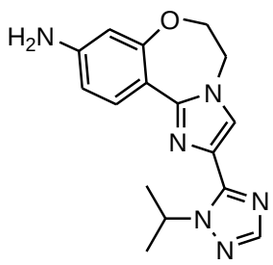
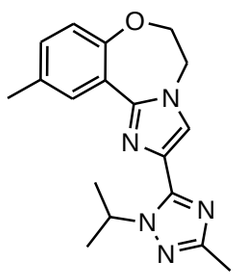
nº	estructura	nombre
452		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-3-metilbutanamida
453		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-amina
454		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
455		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carbonitrilo
456		2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metilsulfonil)bencil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

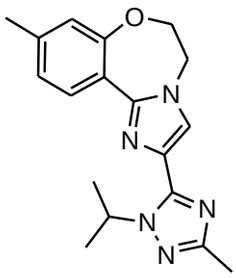
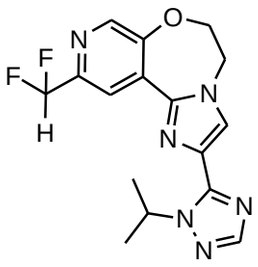
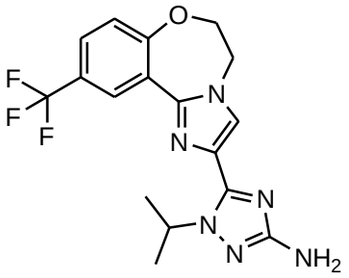
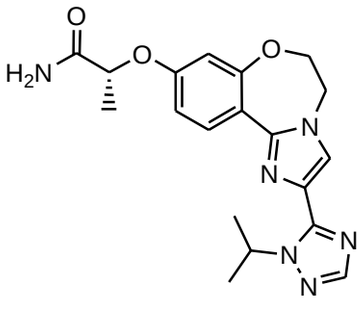
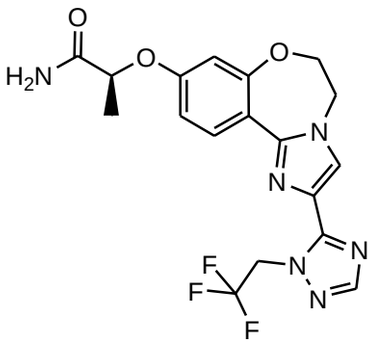
nº	estructura	nombre
457		1-(2-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)etil)pirrolidin-2-ona
458		2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)acetamida
459		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida
460		2-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)(metil)-amino)acetamida
461		N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina

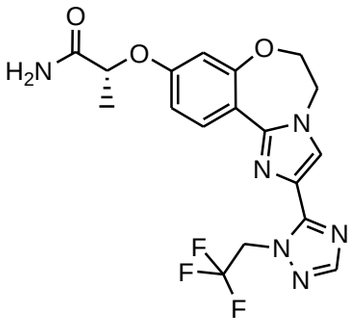
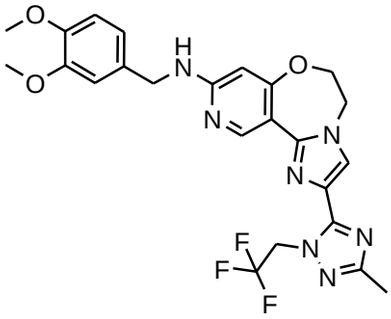
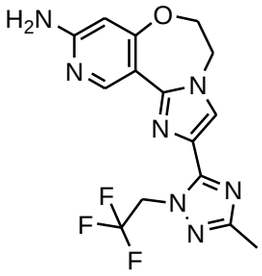
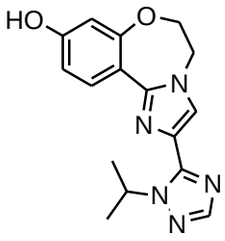
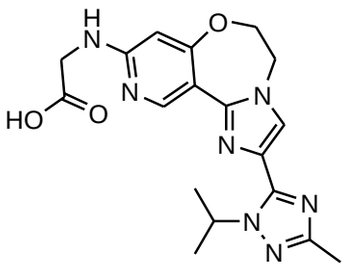
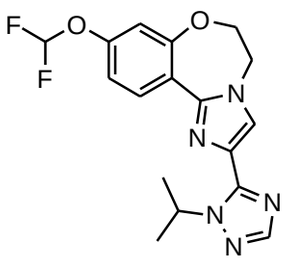
nº	estructura	nombre
462		N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina
463		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina
464		1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(10-(trifluormetil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
465		2-(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanol
466		8-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-il)-3,8-di-azabiciclo[3.2.1]octan-2-ona

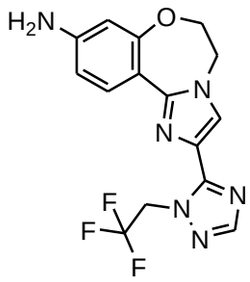
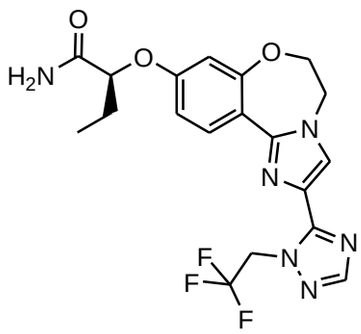
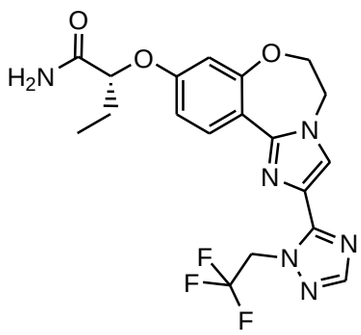
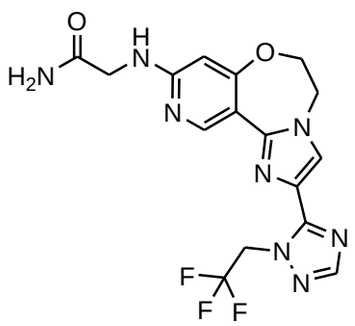
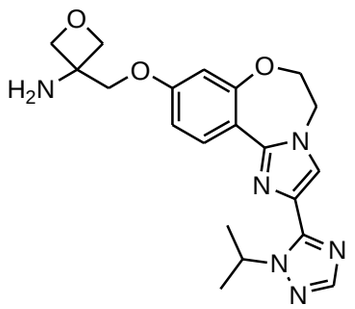
nº	estructura	nombre
467		3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida
468		2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-ol
469		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida
470		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidina-2-carboxamida
471		(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-morfolina-3-carboxamida

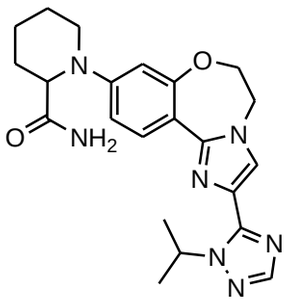
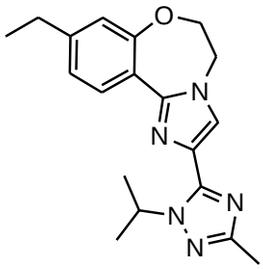
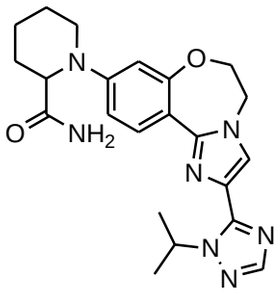
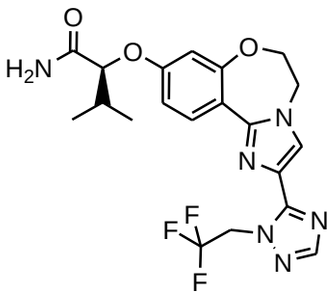
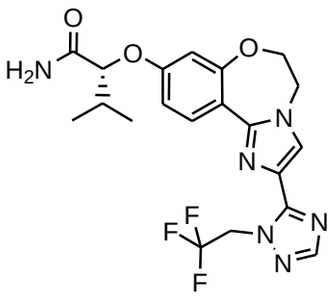
nº	estructura	nombre
472		2-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida
473		(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida
474		2-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)acetamida
475		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(metil-sulfonil)fenil)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
476		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)benzamida

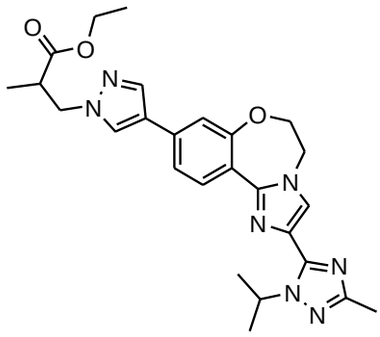
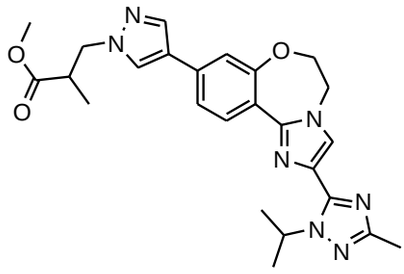
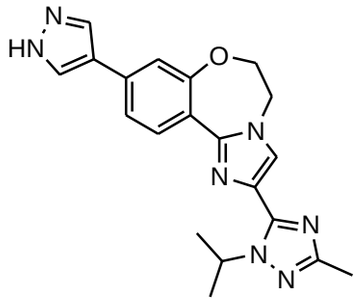
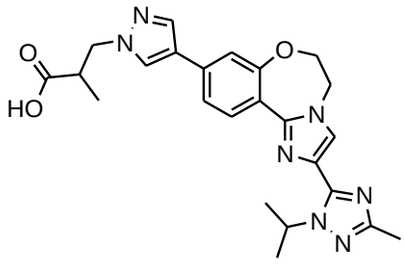
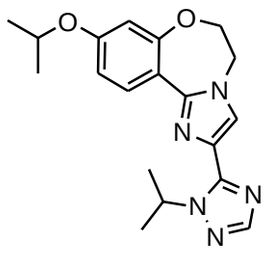
nº	estructura	nombre
477		9-(2-etilfenil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
478		(2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)fenil)metanol
479		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina
480		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-amina
481		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

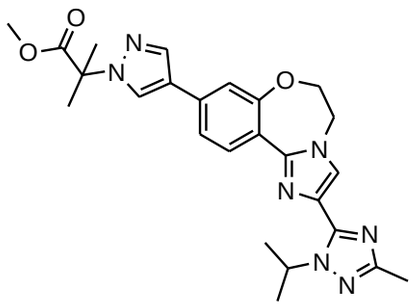
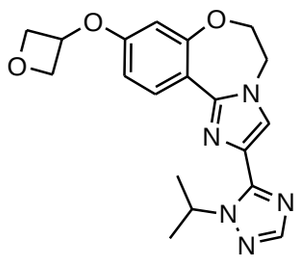
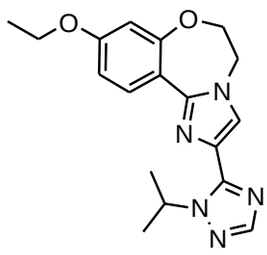
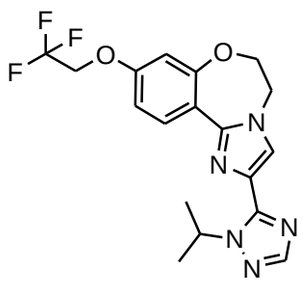
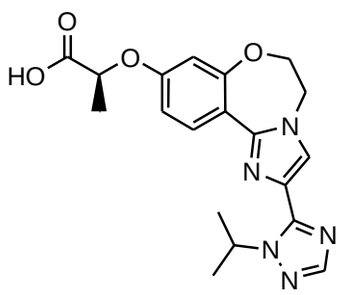
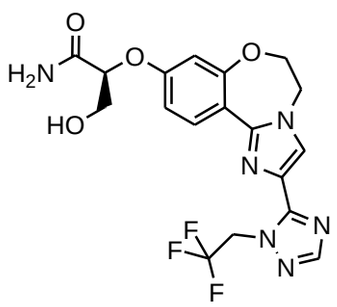
nº	estructura	nombre
482		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
483		10-(difluormetil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina
484		1-isopropil-5-(10-(trifluor-metil)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
485		(2R)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida
486		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-oxi)propanamida

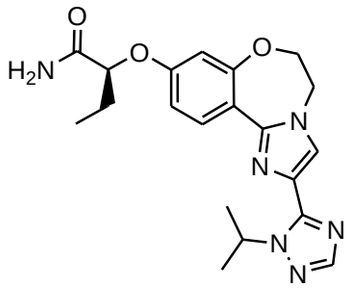
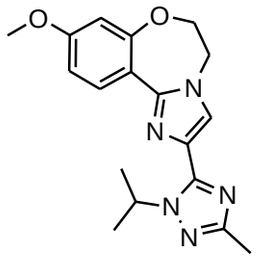
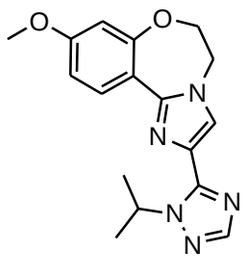
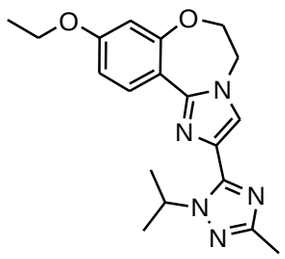
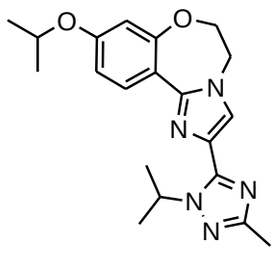
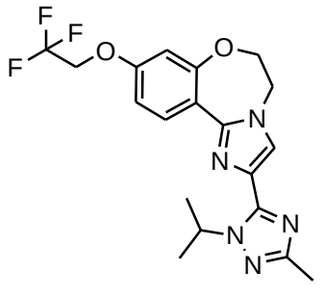
nº	estructura	nombre
487		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida
488		N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina
489		2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amina
490		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-ol
491		ácido 2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)acético
492		9-(difluormetoxi)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

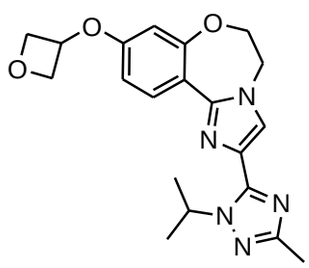
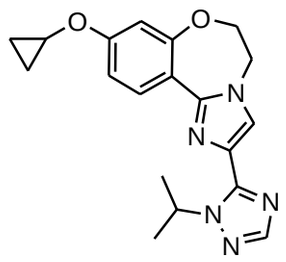
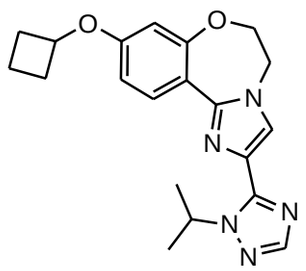
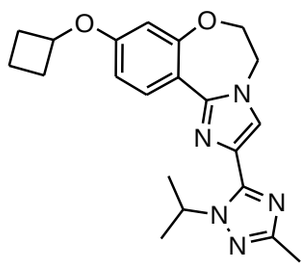
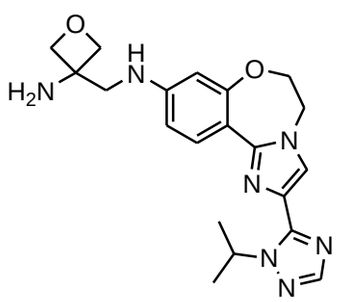
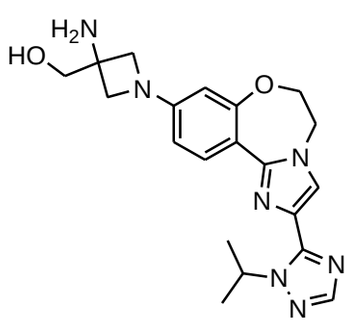
nº	estructura	nombre
493		2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina
494		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida
495		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida
496		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il-amino)acetamida
497		3-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)metil)-oxetan-3-amina

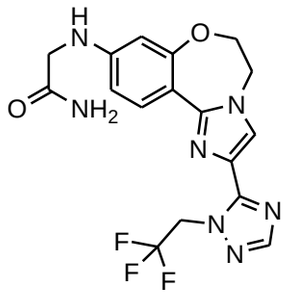
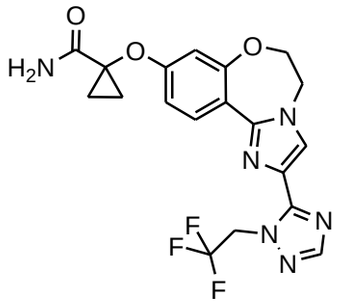
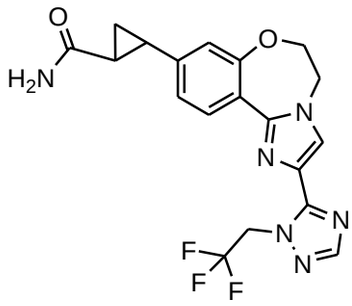
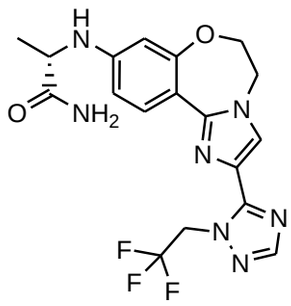
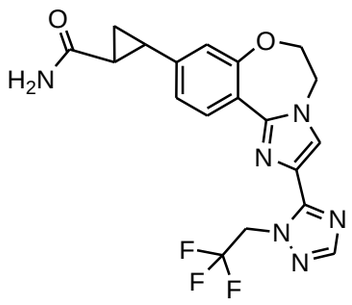
nº	estructura	nombre
498		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida
499		9-etil-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
500		1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)piperidina-2-carboxamida
501		(2S)-3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)butanamida
502		(2R)-3-metil-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)butanamida

nº	estructura	nombre
503		3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de etilo
504		3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo
505		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
506		ácido 3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoico
507		9-isopropoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

nº	estructura	nombre
508		2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo
509		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
510		9-etoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
511		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoretoxi)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
512		ácido (2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanoico
513		(2S)-3-hidroxi-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida

nº	estructura	nombre
514		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-butanamida
515		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metoxi-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
516		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-metoxi-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
517		9-etoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina
518		9-isopropoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
519		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoretoxi)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

nº	estructura	nombre
520		2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-iloxi)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina
521		9-ciclopropoxi-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
522		9-ciclobutoxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
523		9-ciclobutoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
524		N-((3-aminooxetan-3-il)-metil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-amina
525		(3-amino-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-3-il)metanol

nº	estructura	nombre
526		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ilamino)-acetamida
527		1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-ciclopropanocarboxamida
528		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-ciclopropanocarboxamida
529		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il-amino)propanamida
530		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)ciclo-propanocarboxamida

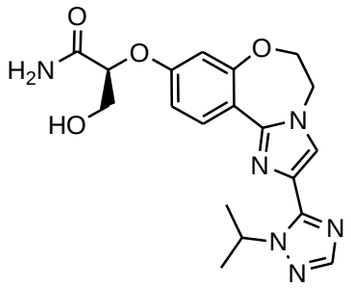
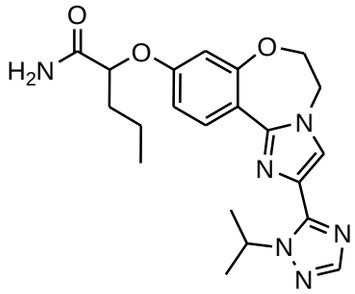
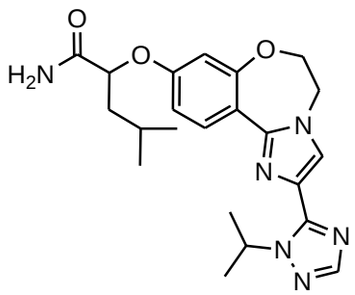
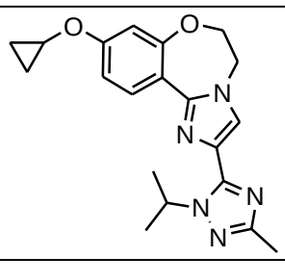
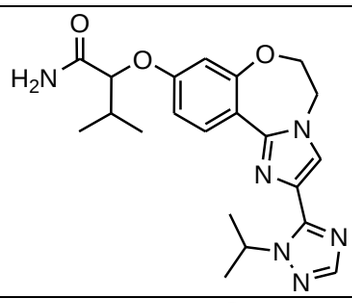
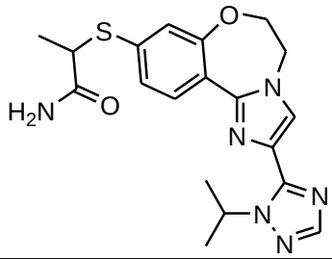
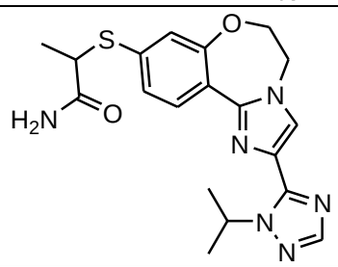
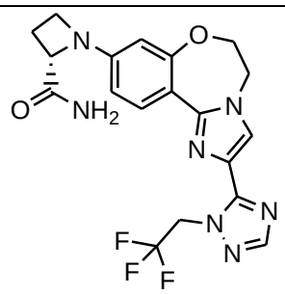
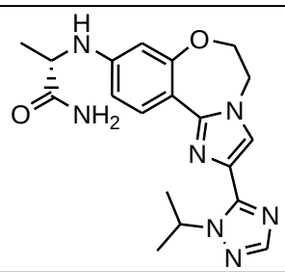
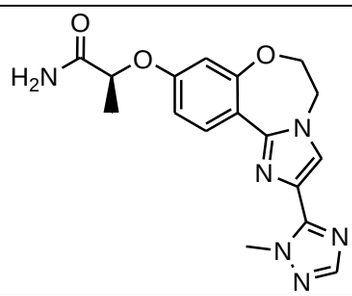
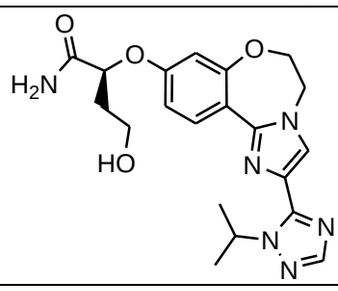
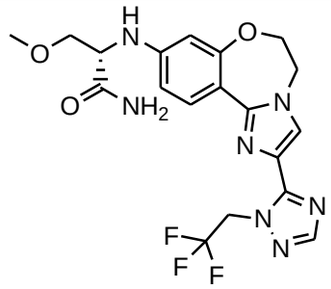
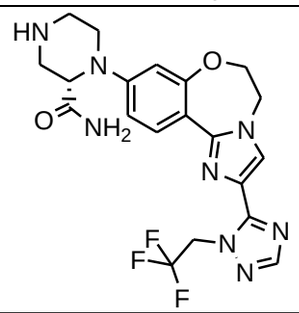
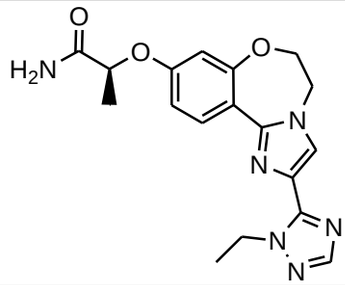
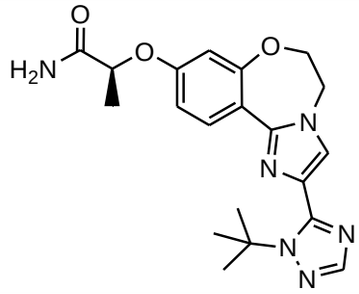
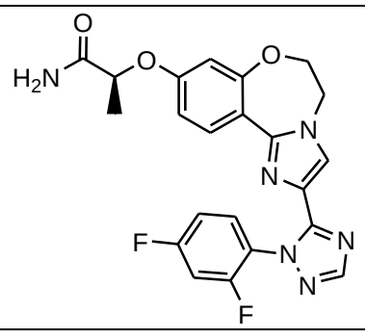
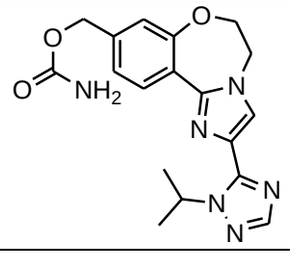
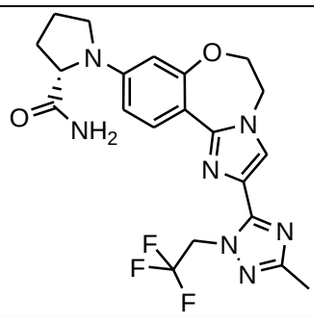
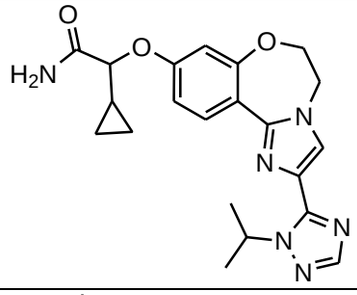
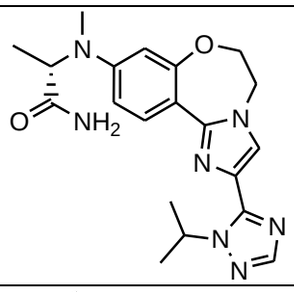
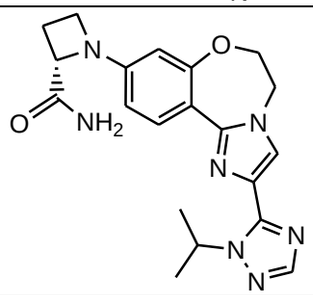
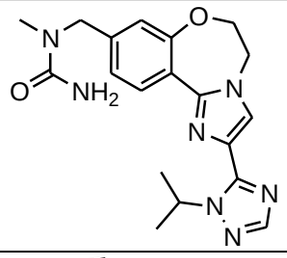
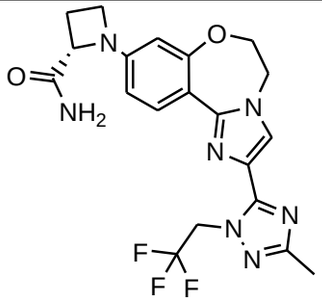
nº	estructura	nombre
531		(2S)-3-hidroxi-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida
532		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)pentanamida
533		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)-4-metil-pentanamida

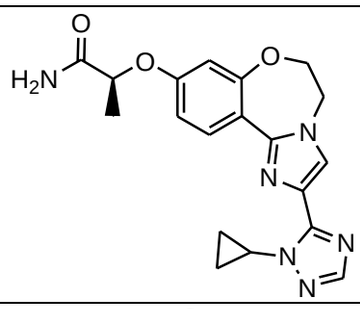
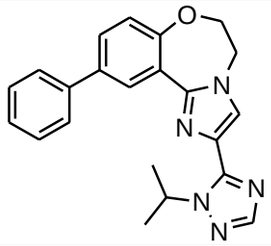
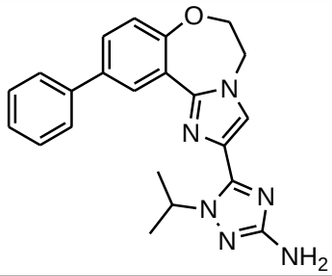
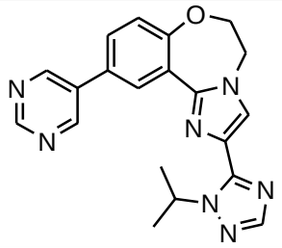
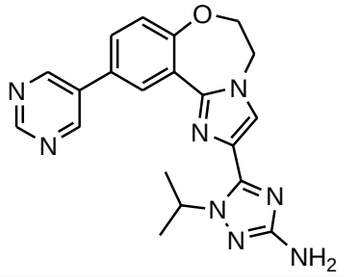
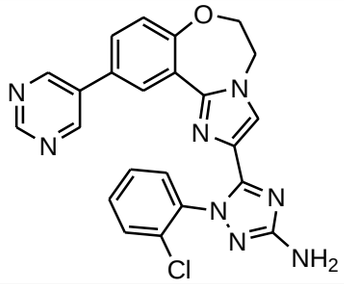
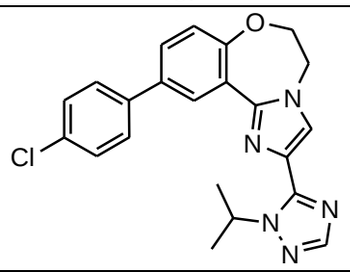
Tabla 3

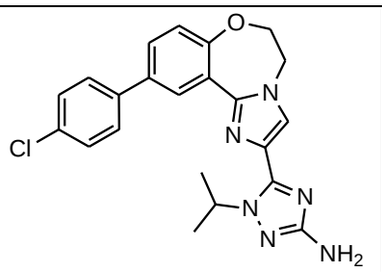
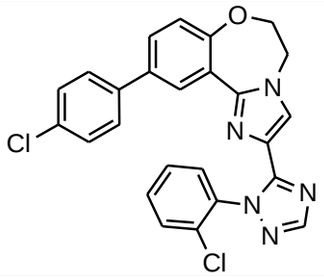
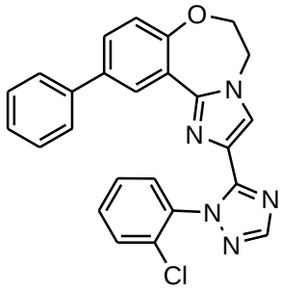
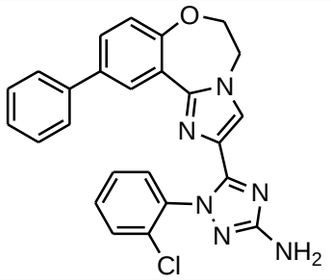
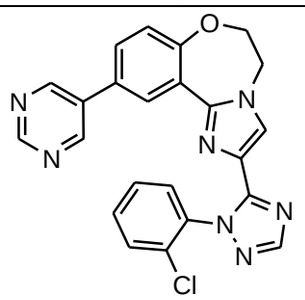
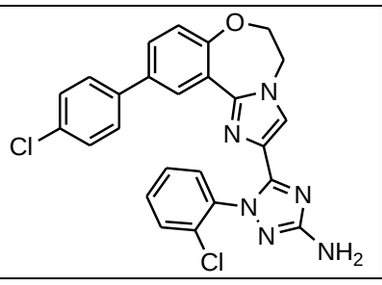
nº	estructura	nombre
534		9-ciclopropoxi-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina

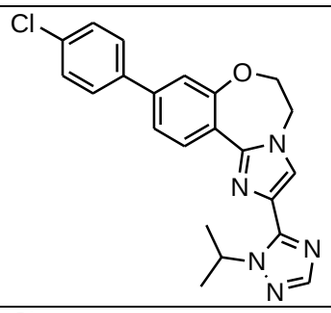
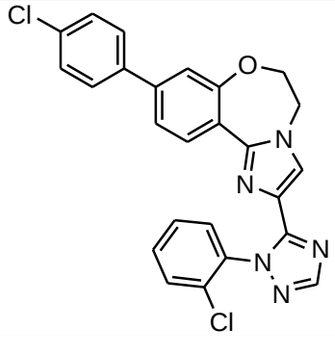
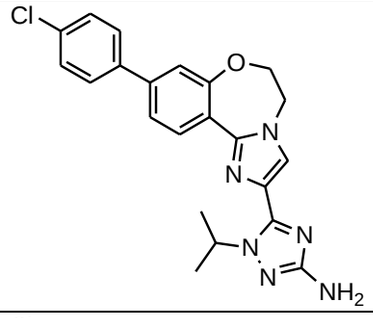
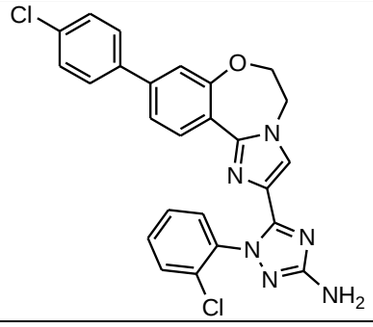
535		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)-3-metil-butanamida
536		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iltio)propanamida
537		2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iltio)propanamida
538		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidina-2-carboxamida
539		(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-ilamino)-propanamida
540		(2S)-2-(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)propanamida
541		(2S)-4-hidroxi-2-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)butanamida

542		(2S)-3-metoxi-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ilamino)-propanamida
543		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperazina-2-carboxamida
544		(2S)-2-(2-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)propanamida
545		(2S)-2-(2-(1-tert-butil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida
546		(2S)-2-(2-(1-(2,4-difluor-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)propanamida
547		carbamato de (2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metilo

548		(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida
549		2-ciclopropil-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-iloxi)acetamida
550		(2S)-2-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)(metil)-amino)propanamida
551		(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-azetidina-2-carboxamida
552		1-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)metil)-1-metilurea
553		(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)azetidina-2-carboxamida

554		(2S)-2-(2-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-iloxi)-propanamida
555		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina
556		1-isopropil-5-(10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
557		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
558		1-isopropil-5-(10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
559		1-(2-clorofenil)-5-(10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
560		10-(4-clorofenil)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

561		5-(10-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
562		10-(4-clorofenil)-2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
563		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
564		1-(2-clorofenil)-5-(10-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
565		2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
566		1-(2-clorofenil)-5-(10-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

567		9-(4-clorofenil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
568		9-(4-clorofenil)-2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina
569		5-(9-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina
570		1-(2-clorofenil)-5-(9-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden administrarse por cualquier vía que sea apropiada para el estado patológico a tratar. Las vías apropiadas incluyen la oral, parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden dosificarse por administración intralesional, incluida la perfusión o bien por otros modos de contacto del

injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, en función del estado de salud del receptor. Si el compuesto se administra por vía oral, podrá formularse en forma de píldora, cápsula, tableta, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, entonces podrá formulase con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación inyectable unitaria, que se detalla a continuación.

La dosis para tratar pacientes humanos puede situarse entre aprox. 10 mg y 1000 mg del compuesto de la fórmula I. Una dosis típica puede situarse entre aprox. 100 mg y 300 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día (qid), dos veces al día (bid) o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluidas la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de un compuesto concreto. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Si se administra por vía oral, la píldora, cápsula o tableta podrá ingerirse diariamente o con menor frecuencia durante un período de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante un cierto número de ciclos de terapia.

En otro aspecto de la invención se proporcionan métodos de prevención o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o de un trastorno modulado por las quinasas PI3 que consiste en administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan al cáncer.

En otro aspecto de la invención se proporcionan métodos de prevención o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo que consiste en administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, slo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tengan propiedades antiproliferativas.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método de uso de un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo modulado por una quinasa PI3 en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención para tratar un cáncer modulado por una quinasa PI3 en un mamífero.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, estados patológicos y/o trastornos hiperproliferativos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los caracterizados por la sobreexpresión de lípido-quinasas, p.ej. la quinasa PI3. Por consiguiente, un aspecto de esta invención incluye métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos que pueden tratarse o prevenirse inhibiendo las lípido-quinasas, incluida la PI3. En una forma de ejecución, el método consiste en administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o de un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de ejecución, se trata un paciente humano con un compuesto de la fórmula I y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable, dicho compuesto de la fórmula I está presente en una cantidad capaz de inhibir de modo detectable la actividad de la quinasa PI3.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser también útiles para tratar enfermedades hiperproliferativas caracterizadas por la sobreexpresión de proteína-quinasas, como las codificadas por los PIM; los genes Pim-1, Pim-2 y Pim-3 (Proviral Insertion, Moloney) que intervienen en los linfomas y desarrollo de tumores sólidos (Cuypers y col., Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50, 1984; Selten y col., EMBO J., vol. 4 (7) pp. 1793-8, 1985; van der Lugt y col., EMBO J., vol. 14 (11) pp. 2536-44, 1995; Mikkers y col., Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9, 2002; van Lohuizen y col., Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52, 1991.

Los tipos de cáncer que pueden tratarse con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: cáncer de mama, de ovarios, de cérvix, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, el glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de estómago, de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de huesos, de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, cáncer de células vellosas, de la cavidad bucal, de laringe (bucal), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, de recto, de cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para el diagnóstico o tratamiento de células de mamíferos “in vi-

tro", "in situ" o "in vivo", organismos o estados patológicos asociados, por ejemplo la inflamación sistémica y local, las enfermedades inmuno-inflamatorias, por ejemplo la artritis reumatoide, la supresión inmune, el rechazo de órganos trasplantados, las alergias, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus sistémico eritematoso, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, el escleroderma/esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis y para efectos generales de protección de las articulaciones.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para tratar estados patológicos del cerebro y del sistema nervioso central, que requieran el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Ciertos compuestos de la fórmula I tiene propiedades favorables para el transporte hacia el cerebro. Los trastornos del cerebro que pueden tratarse eficazmente con los compuestos de la fórmula I incluyen los tumores metastásicos y primarios del cerebro, por ejemplo el glioblastoma y el melanoma.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para tratar trastornos oculares mediante el transporte localizado a los ojos. Ciertos compuestos de la fórmula I tienen propiedades favorables de transporte hacia los ojos.

En otro aspecto de esta invención se proporciona un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento de las enfermedades o estados patológicos aquí descritos en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que sufra tal enfermedad o estado patológico. Se proporciona también el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medica-

mento destinado al tratamiento de las enfermedades y estados patológicos aquí descritos en un animal de sangre caliente, por ejemplo un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufra semejante trastorno.

Con el fin de utilizar un compuesto de la fórmula I para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluidos los series humanos, dicho compuesto se formulará normalmente con arreglo a la práctica farmacéutica estándar en forma de composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención combinado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de benzoxazepina de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes son ya conocidos por los expertos e incluyen materiales que son hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos e hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se emplee dependerá del medio y del fin, para el que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes se eligen en general en base a los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, por ejemplo el agua y

otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos apropiados incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p.ej., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes de deslizamiento, auxiliares de proceso, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del medicamento (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden fabricarse aplicando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica en bruto (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto de la fórmula I (p.ej., un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) en un disolvente apropiado en presencia de uno o más de los excipientes recién descritos. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para facilitar al cliente una mejor tolerancia del régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) pueden envasarse para su aplicación en un gran número de maneras en función del método empleado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que contenga en su interior la formulación farma-

céutica en una forma apropiada. Los expertos conocen perfectamente los envases apropiados, que incluyen materiales del tipo frascos (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor puede influir también un conjunto precintado para impedir el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el contenedor tiene pegada una etiqueta que describe el contenido de su interior. La etique puede incluir también los avisos pertinentes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I que tenga el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, 16ª edición, Osol, A., coord.), en forma de formulación liofilizada, polvo molido o solución acuosa. La formulación puede fabricarse por mezclado a temperatura ambiente, a un pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero puede situarse entre aprox. 3 y 8. La formulación en un tampón acetato de pH 5 es una forma de ejecución adecuada.

El compuesto de esta invención para el uso en cuestión es con preferencia estéril. En particular, las formulaciones que se empleen para la administración "in vivo" tienen que ser estériles. Tal esterilización puede efectuarse fácilmente por filtración a través de membranas filtrantes estériles.

El compuesto puede almacenarse de modo ordinario en forma de composición sólida, de formulación liofilizada o de solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contengan un compuesto de la fórmula I se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, regímenes, sucesión, vehículos y vías de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar deberá gobernarse con estas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Tal cantidad se situará con preferencia por debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedante o que convierte el hospedante significativamente más susceptible a la hemorragia.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del compuesto de la fórmula I que se administre por vía parenteral se situará en el intervalo de aprox. 0,01-100 mg/kg, a saber aprox. de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, situándose el intervalo inicial típico del compuesto empleado entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas e incluyen a los tampones tales como el fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxi-

dantes, incluidos el ácido ascórbico y la metionina; los conservantes (por ejemplo el cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcoholes butílico o bencílico; los alquil-parabenos, por ejemplo el metil- o el propil-parabeno; el catecol; resorcina; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); los péptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 restos); las proteínas, por ejemplo la albúmina del suero, la gelatina o las inmunoglobulinas; los polímeros hidrófilos, por ejemplo la polivinilpirrolidona; los aminoácidos del tipo glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; los monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, incluidas la glucosa, manosa o dextrinas; los agentes quelantes, tales como el EDTA; los azúcares del tipo sucrosa, manita, trehalosa o sorbita; los contraiones que forman sales, como son el sodio; los complejos metálicos (p.ej., los complejos de Zn-proteína); y/o los tensioactivos no iónicos, tales como el TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también ocluidos dentro de microcápsulas preparadas por ejemplo por técnicas de coacervación o de polimerización interfacial, por ejemplo de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de transporte farmacológico coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúminas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se han descrito en el manual Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A., coord. (1980).

Pueden fabricarse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen a las matrices

semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contengan un compuesto de la fórmula I, dichas matrices se presentan en forma de artículos moldeados, p.ej. láminas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen a los poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o alcohol polivinílico), polilactidas (US 3773919), copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros no degradables de etileno-acetato de vinilo, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, por ejemplo el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y el ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen a las que son adecuadas para las vías de administración aquí detalladas. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosis unitaria y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo y el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se fabrican poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo y los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de la fórmula I idóneas para la administración oral pueden fabricarse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, sellos

o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I.

Las tabletas comprimidas pueden fabricarse en una máquina apropiada comprimiendo el ingrediente activo en una forma de buena fluidez, por ejemplo polvos o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina apropiada de una mezcla del ingrediente activo pulverulento humedecido con un diluyente inerte líquido. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o impregnarse y opcionalmente podrán formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas.

Las tabletas, pastillas, rombos, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p.ej. cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden fabricarse para el uso oral. Las formulaciones de compuestos de la fórmula I destinadas al uso oral pueden fabricarse con arreglo a cualquier método ya conocido de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos los agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable para el paladar. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico o sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o sódico; los agentes granulantes y desintegrantes,

por ejemplo el almidón de maíz o el ácido algínico; los agentes aglutinantes, por ejemplo el almidón, la gelatina o la acacia; y los agentes lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas ya conocidas, que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Puede emplearse, por ejemplo, un material para el retraso temporal del tipo monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para el tratamiento los ojos o de otros tejidos externos, p.ej. la boca o la piel, las formulaciones pueden aplicarse en forma de ungüento tópico o de crema que contenga el o los ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20% p/p. Si se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo, por ejemplo el propilenglicol, butano-1,3-diol, manita, sorbita, glicerina y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de modo deseable un compuesto que intensifique la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales intensificadores de penetración dérmica incluyen el sulfóxido de dimetilo y análogos afines.

La fase aceite de las emulsiones de esta invención pueden estar constituidas por los ingredientes ya conocidos de un modo ya conocido. La fase puede contener meramente un emulsionante, pero de modo deseable contendrá una mezcla por lo menos de un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, la grasa y el aceite. Con preferencia, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. Es también preferida la inclusión tanto de un aceite como de una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen el llamado ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de tipo crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión idóneos para el uso en la formulación de la invención incluyen al Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de la fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes idóneos para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersante o humectante, por ejemplo las fosfátidas de origen natural (p.ej. la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p.ej. el polioxietileno-estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.ej., heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de

óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.ej., polioxietileno-monooleato de sorbita). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo el p-hidroxi-benzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, por ejemplo la sucrosa o la sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I pueden presentarse en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse con arreglo a las técnicas ya conocidas, empleando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, ya mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede adoptar también la forma de solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable, parenteralmente no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol o prepararse en forma de polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse de modo convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- y diglicéridos sintéticos. Además, para la fabricación de inyectables pueden utilizarse igualmente los ácidos grasos, por ejemplo el ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material vehicular para producir una forma de dosis unitaria puede variar en función del hospedante a tratar y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración

oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular, que puede variar entre aprox. el 5 y el 95 % de la composición total (en peso). La composición farmacéutica puede fabricarse para aportar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aprox. 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado pueda realizarse con una velocidad de aprox. 30 ml/h.

Las formulaciones idóneas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, sustancias bacteriostáticas y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica para los ojos incluyen las gotas, en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente con preferencia en tales formulaciones en una concentración aprox. del 0,5 al 20% p/p, por ejemplo del 0,5 al 10% p/p, por ejemplo en torno al 1,5% p/p.

Las formulaciones idóneas para la administración tópica bucal incluyen los rombos, que contienen el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucro-

sa y acacia; y los colutorios que contienen el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base apropiada que contiene por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones idóneas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula comprendido por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluidos los tamaños de partículas comprendidos dentro del intervalo de 0,1 a 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca, de modo que pueda llegar a los alvéolos pulmonares. Las formulaciones idóneas incluyen las soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo. Las formulaciones idóneas para la administración de aerosol o polvo seco pueden fabricarse con arreglo a métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos empleados anteriormente para el tratamiento o profilaxis de trastornos como los que se describen a continuación.

Las formulaciones idóneas para la administración vaginal pueden presentarse en forma formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espray, que además del ingrediente activo contienen los vehículos apropiados, ya conocidos en la técnica.

Las formulaciones pueden envasarse en paquetes monodosis o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado liofilizado, que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las

soluciones y suspensiones para la inyección extemporánea se fabrican a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo antes descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una sub-
5 dosis unitaria diaria, ya mencionada antes, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que contienen por lo menos un ingrediente activo, ya definido antes, junto con un vehículo veterinario para el
10 mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para la finalidad de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otro lado son inertes o aceptables para el uso veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterina-
15 rias pueden administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía que se desee.

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno aquí descritos, por
20 ejemplo un trastorno hiperproliferativo (p.ej. un cáncer). En ciertas formas de ejecución se combina un compuesto de la fórmula I en una formulación farmacéutica de combinación, o en un régimen de dosificación en forma de terapia de combinación, con un segundo compuesto que tenga propiedades antipro-
25 liferativas o que sea útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (p.ej. un cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o régimen de dosificación tiene con preferencia actividades complementarias a las del compuesto de la fórmula I, de modo que no se afecten ne-
30 gativamente el uno al otro. Tales compuestos estarán presentes de modo conveniente en la combinación en cantidades que

sean efectivas para el fin pretendido. En una forma de ejecución, una composición de esta invención contiene un compuesto de la fórmula I en combinación con un agente quimioterapéutico como los que aquí se describen.

La terapia de combinación puede administrarse en un régimen simultáneo o sucesivo. Si se administra sucesivamente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, empleando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única y la administración sucesiva en cualquier orden, habiendo con preferencia un período de tiempo, en el que los dos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis idóneas para cualquiera de los agentes antes coadministrados son las que se emplean actualmente y pueden reducirse debido a la acción de la combinación (sinergismo) del agente recién identificado y los demás agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede aportar “sinergismo” y demostrar su calidad de “sinergético”, es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos empleados al mismo tiempo es superior a la suma de los efectos que se obtiene cuando los compuestos se emplean por separado. Un efecto sinergético puede obtenerse cuando los ingredientes activos: (1) se co-formulan y administran o aportan de modo simultáneo en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) se aportan alternando o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) se aportan por otro régimen. Si se administran en la terapia alternante, el efecto sinergético puede conseguirse cuando los compuestos se administran o aportan de modo sucesivo, p.ej. por diferentes inyecciones con jeringuillas sepa-

radas, píldoras o cápsulas separadas o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra sucesivamente una dosis eficaz de cada ingrediente activo, es decir, uno después del otro, mientras que en la terapia de combinación las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

En una forma de ejecución particular de la terapia anticáncer puede combinarse un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos, por ejemplo los aquí descritos, pudiendo además combinarse con terapia quirúrgica o con radioterapia. Las terapias de combinación según la presente invención consisten, pues, en la administración por lo menos de un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso por lo menos de otro método adicional para el tratamiento del cáncer. Las cantidades del o de los compuesto(s) de la fórmula I y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activo(s) y los regímenes temporales relativos de administración se elegirán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Están también comprendidos dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos “in vivo” de la fórmula I aquí descrita. Tales productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, de los compuestos administrados. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de compuestos de la fórmula I, incluidos los compuestos produci-

dos en un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para formar un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos se identifican típicamente separando un compuesto de la invención marcado con un radioisótopo (p.ej. C^{14} o H^{3}), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p.ej. superior a aprox. 0,5 mg/kg) a un animal del tipo rata, ratón, cobaya, simio o una persona humana, dejando tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (normalmente de unos 30 segundos a 30 horas) y asilando sus productos de conversión en la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan empleando anticuerpos capaces de fijarse sobre los epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras metabólicas se determinan por métodos convencionales, p.ej. por análisis EM, LC/EM o RMN. En general, se efectúa el análisis de metabolitos por el mismo método que los estudios convencionales de metabolismo farmacológico, que los expertos conocen perfectamente. Los productos metabólicos, en el supuesto de que no se encuentren de otro modo "in vivo", pueden ser útiles para ensayos de diagnóstico destinados a determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

En otra forma de ejecución de la invención se proporciona un artículo fabricado o "kit", que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos antes descritos. El kit contiene un recipiente, en el que se envasa un compuesto de la fórmula I. El kit puede tener además una etique o prospecto, pegado sobre o adjunto al recipiente. El término "prospecto" se emplea aquí para indi-

car las instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contiene información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos relativos al uso de tales productos terapéuticos. Los envases idóneos incluyen, por ejemplo, los frascos, viales, jeringuillas, blísters, etc. El envase o recipiente puede fabricarse con una gran variedad de materiales, por ejemplo de vidrio o de plástico. El recipiente puede albergar un compuesto de la fórmula I o II o una formulación del mismo, que sea eficaz para tratar un estado patológico y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa para una solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la composición será un compuesto de la fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se emplea para tratar el estado patológico en cuestión, por ejemplo un cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto puede indicar que el paciente a trabar es uno que sufre un trastorno, por ejemplo un trastorno hiperproliferativo, una neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o un episodio neurotraumático. En una forma de ejecución, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que contiene un compuesto de la fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Como alternativa o adicionalmente, el artículo fabricado puede contener un segundo recipiente o envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), una solución

salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede contener además direcciones para la administración del compuesto de la fórmula I y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit lleva una primera composición que contiene un compuesto de la fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, entonces el kit podrá contener además direcciones para la administración simultánea, sucesiva o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda al paciente que las necesita.

En otra forma de ejecución, los kits son idóneos para la aportación de formas sólidas orales de un compuesto de la fórmula I o II, por ejemplo tabletas o cápsulas. Tal kit incluye con preferencia un gran número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de la utilización a la que se destinan. Un ejemplo de kit de este tipo es un “envase blíster”. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se emplean con mucha frecuencia para el envasado de formas farmacéuticas de dosis unitaria. Si se desea, puede aportarse una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o un calendario insertado, en el que se anoten los días del régimen de tratamiento, en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de ejecución, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de la fórmula I en su interior; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica en su interior, dicha segunda

formulación farmacéutica contiene un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede contener además un tercer envase que albergue un tampón farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial o del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En ciertas formas de ejecución adicionales, en las que el kit contiene una composición de la fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede contener un envase para albergar composiciones separadas, por ejemplo un frasco dividido o un paquete de tipo lámina dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden albergarse también dentro de un envase único sin dividir. Normalmente, el kit contiene direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es especialmente ventajosa cuando los componentes separados se administran con preferencia en formas de dosificación diferentes (p.ej. oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando el facultativo que prescribe desea valorar los componentes individuales de la combinación.

En otro aspecto de la invención se incluyen los kits que contienen un compuesto de la fórmula I, un envase y opcionalmente un prospecto o una etiqueta, en los que se indique un tratamiento.

Los compuestos de benzoxazepina de la fórmula I pueden obtenerse por métodos de síntesis que incluyen procesos similares a aquellos que son bien conocidos en química orgánica, en particular a la luz de la descripción aquí contenida. Los

materiales de partida se pueden obtener en general de suministradores comerciales, por ejemplo de Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos que los expertos conocen bien (p.ej. pueden obtenerse por los métodos generales descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o en el manual Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª edición, ed. Springer, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles por la base de datos "on-line" de Beilstein).

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente aplicando procedimientos bien conocidos de obtención de compuestos de benzoxazepina (Sekhar y col., Sulfur Letters 9(6), 271-277, 1989; Katsura y col., J. Med. Chem. 43, 3315-3321, 2000; Rueger y col., Biorganic & Med. Chem. Letters 14, 2451-2457, 2004; Reiter y col., Biorganic & Med. Chem. Letters 17, 5447-5454, 2007; Banaszak y col., Tetrahedron Letters 47, 6235-6238, 2006) y de otros heterociclos, que se han descrito en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, coordinadores: Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, p.ej. el volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie (9), 1910-16, 1985; Helvetica Chimica Acta 41, 1052-60, 1958; Arzneimittel-Forschung, 40(12), 1328-31, 1990.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a título individual o en forma de bibliotecas de compuestos que contienen por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por una estrategia combinatoria "cortar y mezclar" o por síntesis paralelas múltiples, empleando la química de fase en solución o de fase sólida, o por procedimientos que los expertos ya conocen. Por tanto,

según otro aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que contiene por lo menos 2 compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para fines ilustrativos, los procedimientos generales describen métodos generales que pueden aplicarse para la obtención de los compuestos de la fórmula I, así como de compuestos intermedios clave. Las secciones de las figuras y de los ejemplos contienen una descripción más detallada de los pasos individuales de reacción. Los expertos podrán apreciar que se pueden aplicar otros métodos de síntesis para obtener los compuestos de la invención. Aunque ciertos materiales de partida y vías de obtención se representan en los esquemas, procedimientos generales y ejemplos, se pueden sustituir por otros materiales de partida y otras vías similares para obtener una gran variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos obtenidos por los métodos descritos a continuación pueden seguir modificándose a la luz de esta descripción aplicando la química convencional, que los expertos conocen perfectamente.

Para obtener los compuestos de la fórmula I, puede ser necesaria la protección de los grupos funcionales remotos (p.ej. aminas primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección puede variar en función de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los métodos de obtención. Los grupos idóneos para proteger el grupo amino incluyen al acetilo, trifluoracetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). Los expertos podrán determinar fácilmente la necesidad de tal protección. En cuanto a la descripción general de grupos protector y su uti-

lización, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, tercera ed., 1999.

En los métodos de obtención de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o series de pasos se separan y/o purifican (separándolos a continuación) hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas habituales de química. Normalmente, las separaciones de este tipo implican la extracción multifase, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía abarca un amplio abanico de métodos, que incluyen por ejemplo la fase inversa y la fase normal; la exclusión de tamaños; el intercambio iónico; los métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; la escala analítica pequeña; el lecho móvil simulado (SMB) y la cromatografía de capa fina o de capa gruesa; así como las técnicas de pequeña escala para la cromatografía de capa fina y la cromatografía flash.

Otros grupo de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con una reactivo elegido para fijarse sobre o para hacer separable un producto deseado, un material de partida que no haya reaccionado, un producto secundario de la reacción o similares. Tales reactivos incluyen los adsorbentes y absorbentes, por ejemplo el carbón activo, los tamices moleculares, los medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de fijación por ejemplo anticuerpos, proteínas de fijación, quelantes selectivos, por ejemplo los éteres

corona, los reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación dependerá de la naturaleza de los materiales en cuestión. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en la extracción multifase y similares. Los expertos sabrán aplicar las técnicas más apropiadas para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas, por métodos que los expertos conocen bien, como son la cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezclan enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p.ej. un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o una cloruro de ácido de Mosher), por separación de los diastereómeros y conversión (p.ej. por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p.ej., biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante una columna quiral de HPLC.

Puede obtenerse un estereoisómero individual, p.ej., un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica aplicando un método tal como la formación de diastereómeros con agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York,

1994; Lochmuller, C.H., J. Cromatogr. 113(3), 283-302, 1975). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método apropiado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales, véase "Drug Stereochemistry, Analytical Metods and Pharmacology", Irving W. Wainer, coord., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1993.

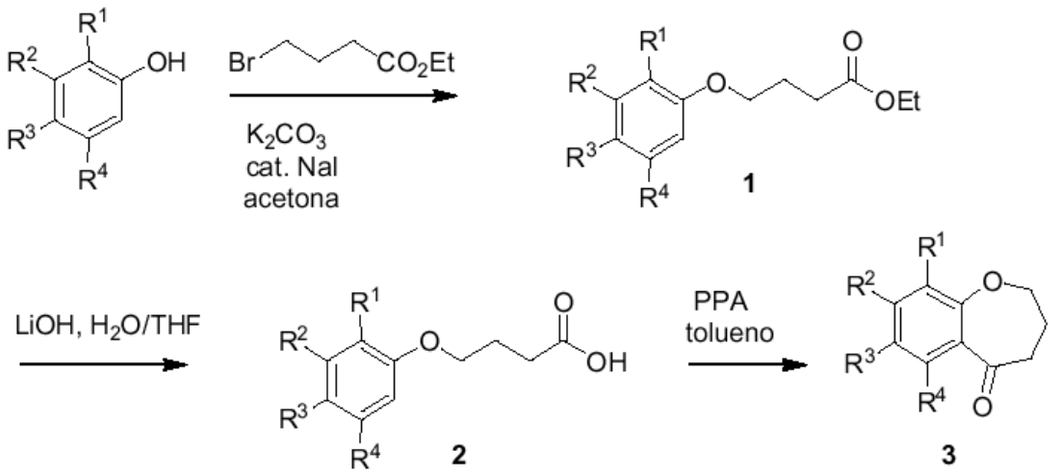
Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción con bases quirales enantioméricamente puras, por ejemplo la brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-ß-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que lleven grupos funcionales ácidos, por ejemplo ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, con la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, por ejemplo el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico, se puede conseguir la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, en el método (2), se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden

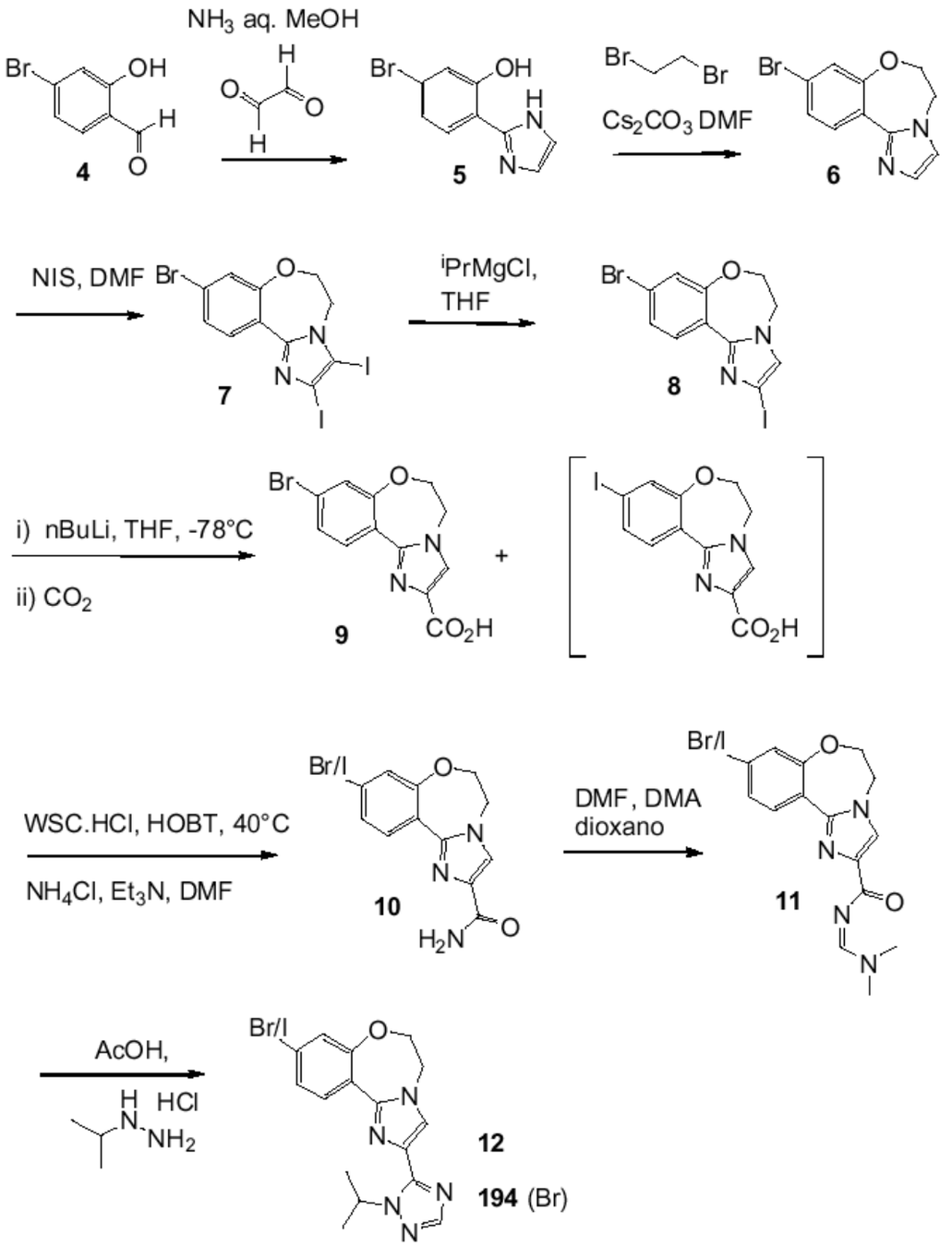
formarse por reacción de compuestos asimétricos con agentes derivatizantes quirales enantioméricamente puros, por ejemplo derivados de mentilo, y por posterior separación de los diastereómeros e hidrólisis para formar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica consiste en formar los ésteres quirales, por ejemplo el éster de mentilo, p.ej., el cloroformiato de (-)mentilo, en presencia de una base, o el éster de Mosher, el acetato de α-metoxi-α-(trifluormetil)fenilo (Jacob III., J. Org. Chem. 47, 4165, 1982), de la mezcla racémica y analizar el espectro RMN-H^1 para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropoisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía en fase normal e inversa, con arreglo a los métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (WO 96/15111).

Con el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía empleando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, coord., Chapman and Hall, Nueva York, 1989; Okamoto, J. Chromatogr. 513, 375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por los métodos aplicados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, por ejemplo la rotación óptica y el dicroísmo circular.

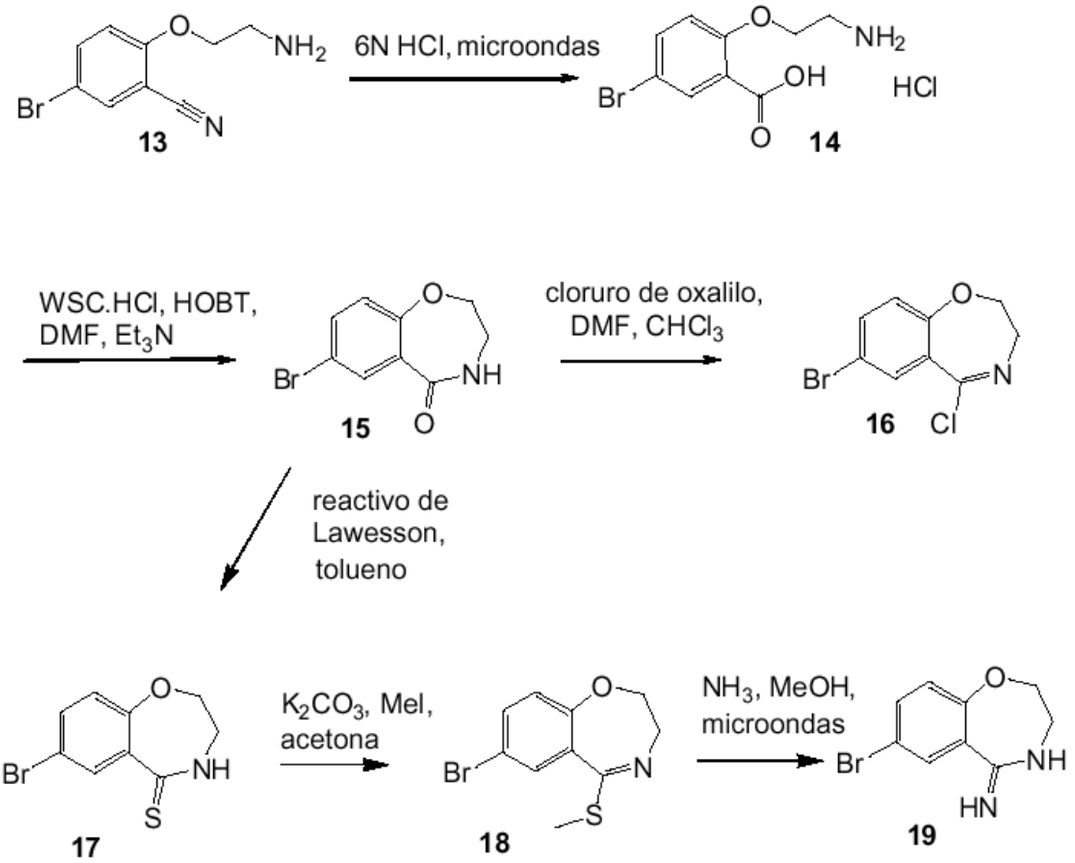
En los esquemas que siguen se ilustran los posibles métodos de obtención de los compuestos de la presente invención.


R1
R2
R3
R4
OH
Br
CO2Et
K2CO3
cat. NaI
acetona
O
OEt
1
LiOH, H2O/THF
OH
2
PPA
tolueno
3

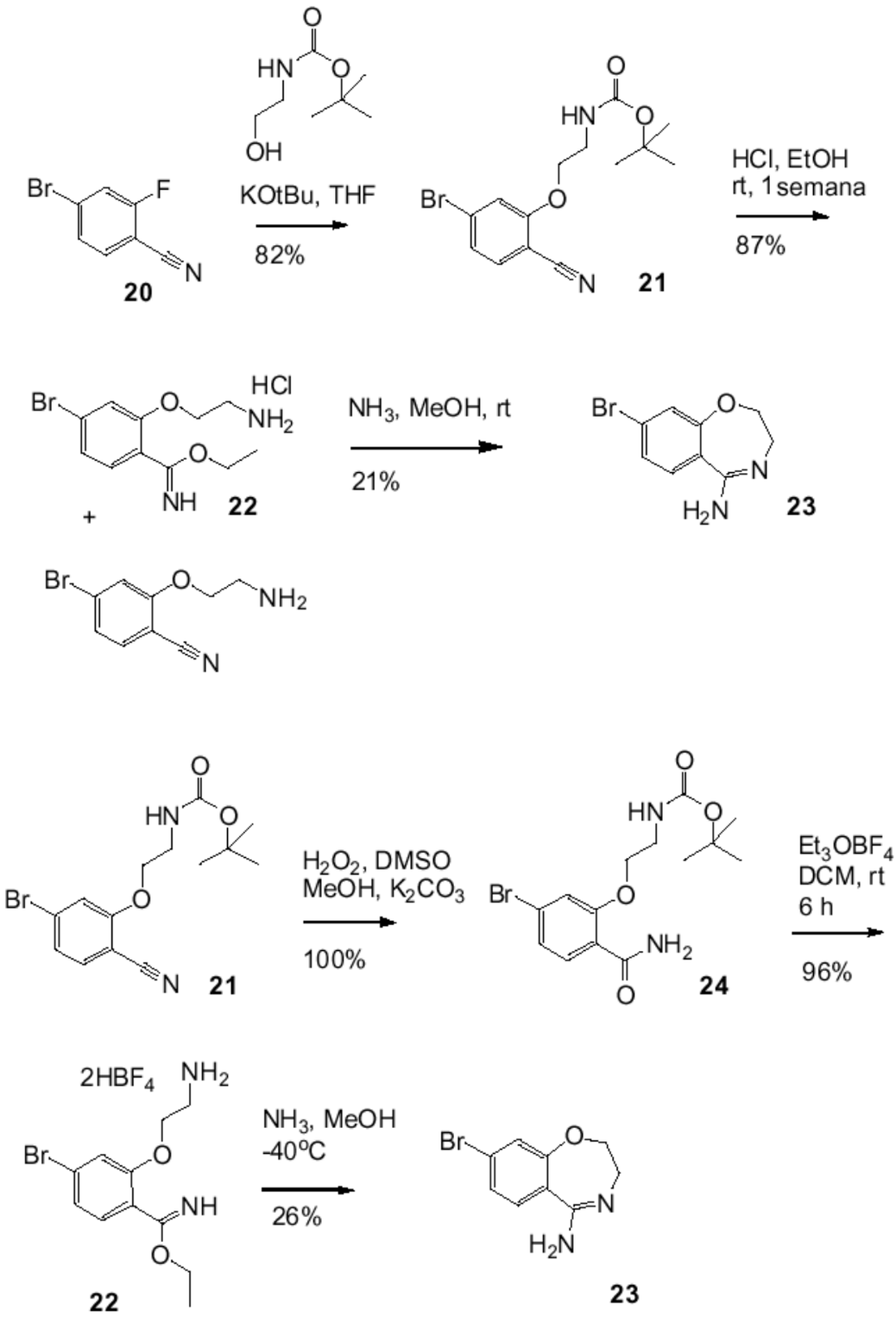
ESQUEMA 1


NH3 aq. MeOH
4
5
6
Cs2CO3 DMF
NIS, DMF
7
iPrMgCl, THF
8
i) nBuLi, THF, -78°C
ii) CO2
9
10
WSC.HCl, HOBT, 40°C
NH4Cl, Et3N, DMF
DMF, DMA
dioxano
11
AcOH,
12
194 (Br)

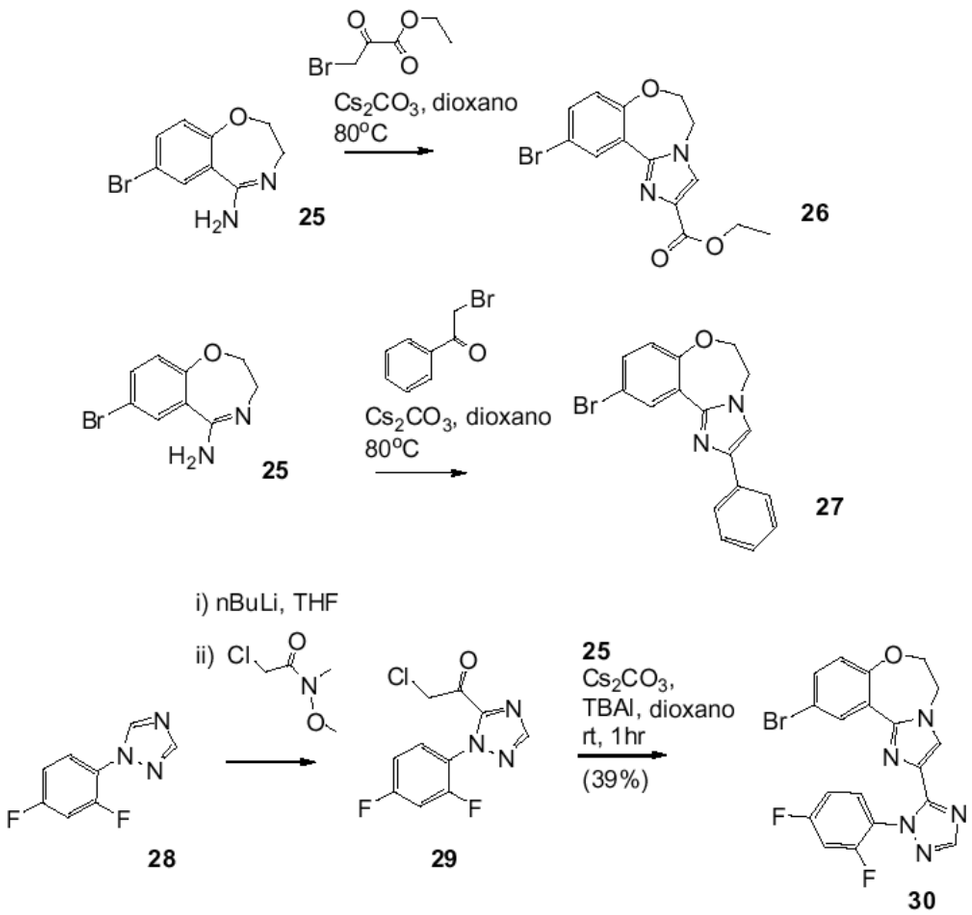
ESQUEMA 2


6N HCl, microondas
HCl
13
14
WSC.HCl, HOBT,
DMF, Et3N
15
cloruro de oxalilo,
DMF, CHCl3
16
reactivo de
Lawesson,
tolueno
17
K2CO3, MeI,
acetona
18
NH3, MeOH,
microondas
19

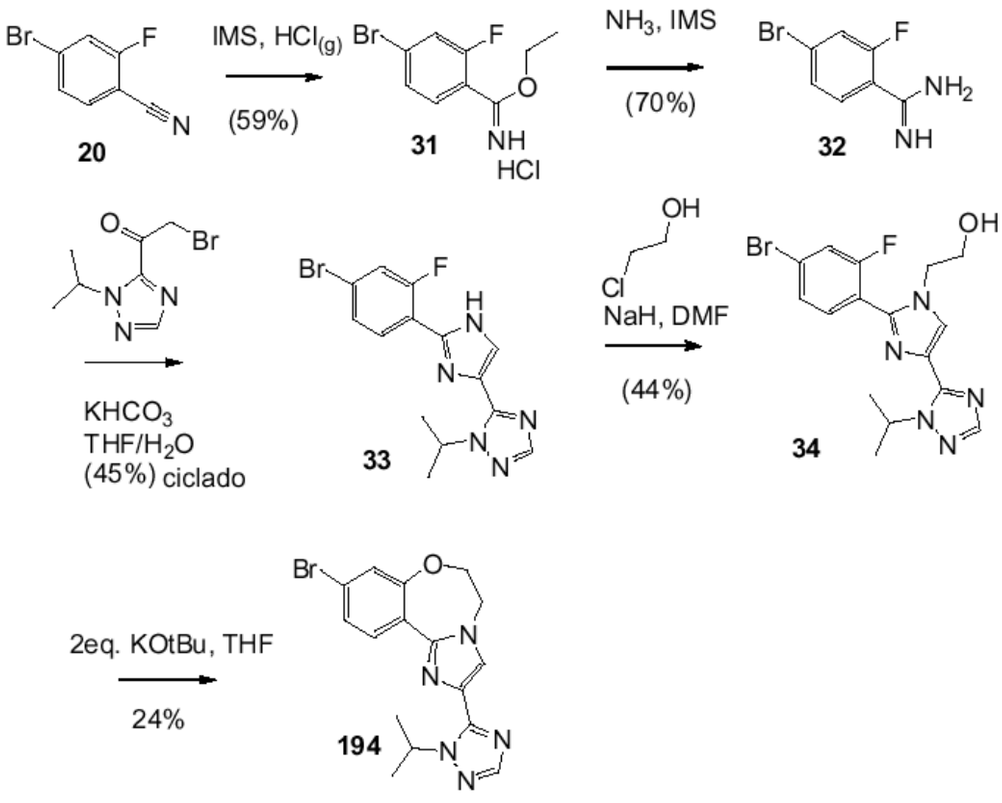
ESQUEMA 3


KOtBu, THF
82%
HCl, EtOH
rt, 1 semana
87%
20
21
22
23
NH3, MeOH, rt
21%
H2O2, DMSO
MeOH, K2CO3
100%
Et3OBF4
DCM, rt
6 h
96%
24
2HBF4
NH3, MeOH
-40°C
26%

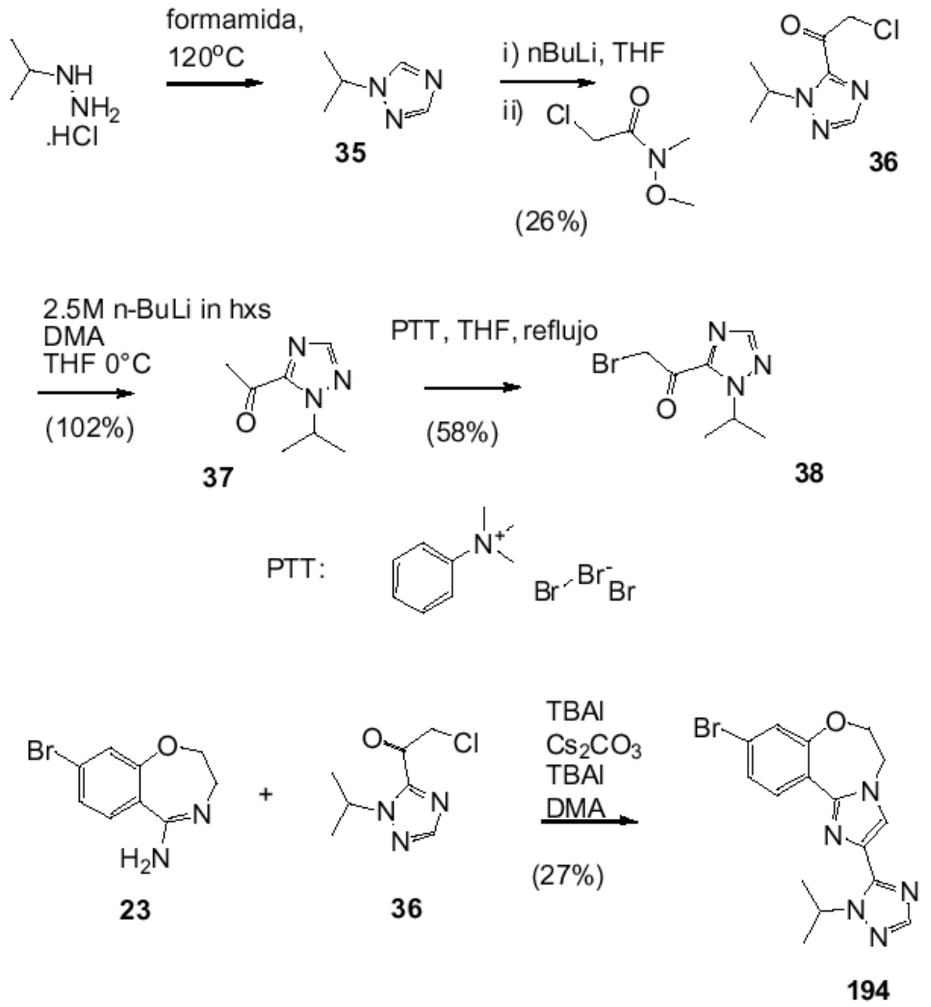
ESQUEMA 4



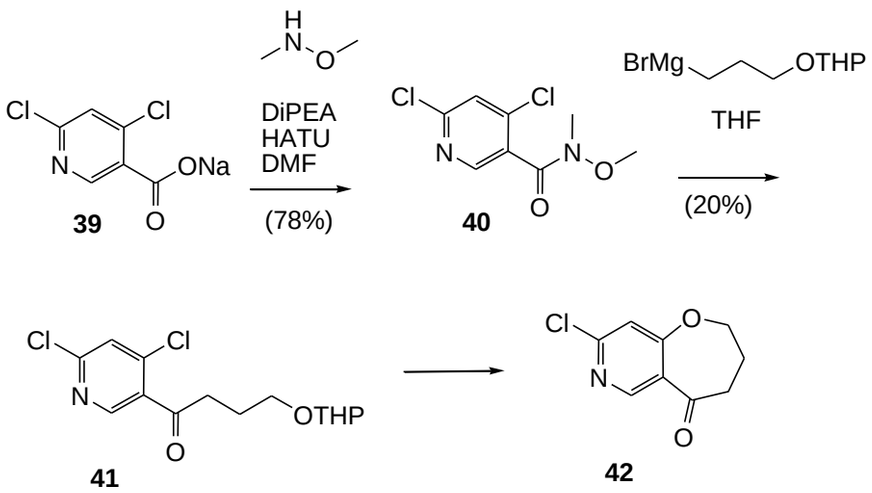
ESQUEMA 5



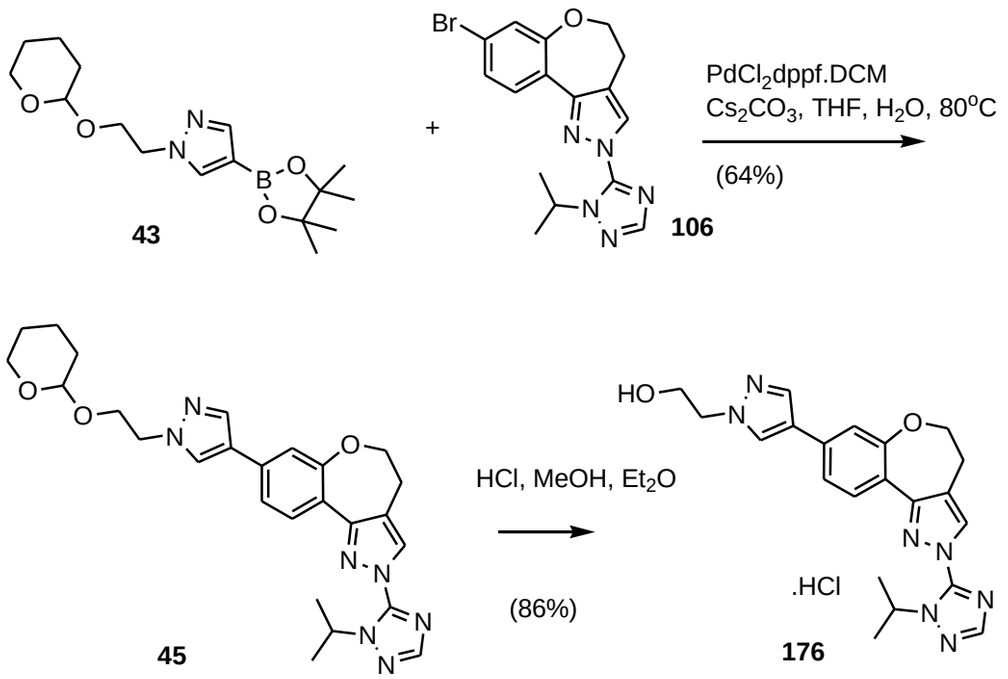
ESQUEMA 6



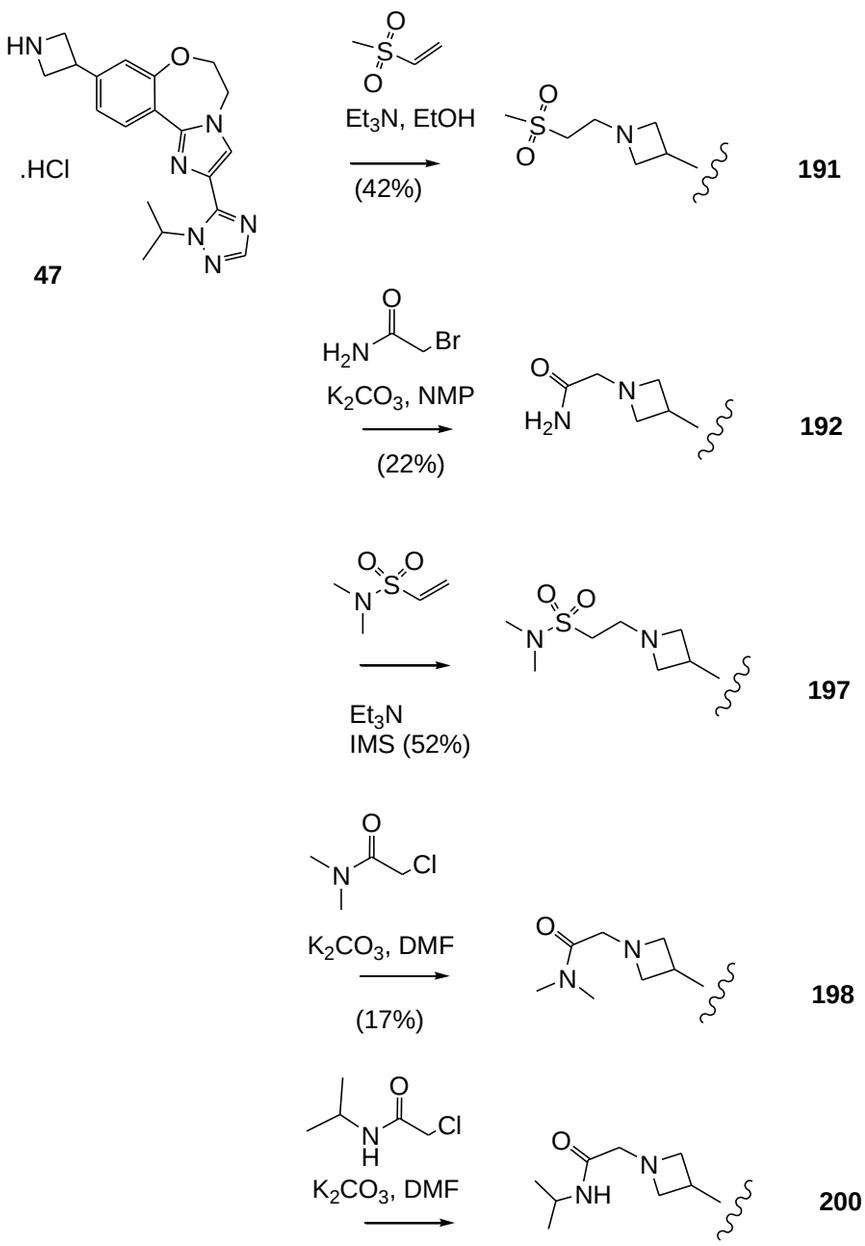
ESQUEMA 7



ESQUEMA 8

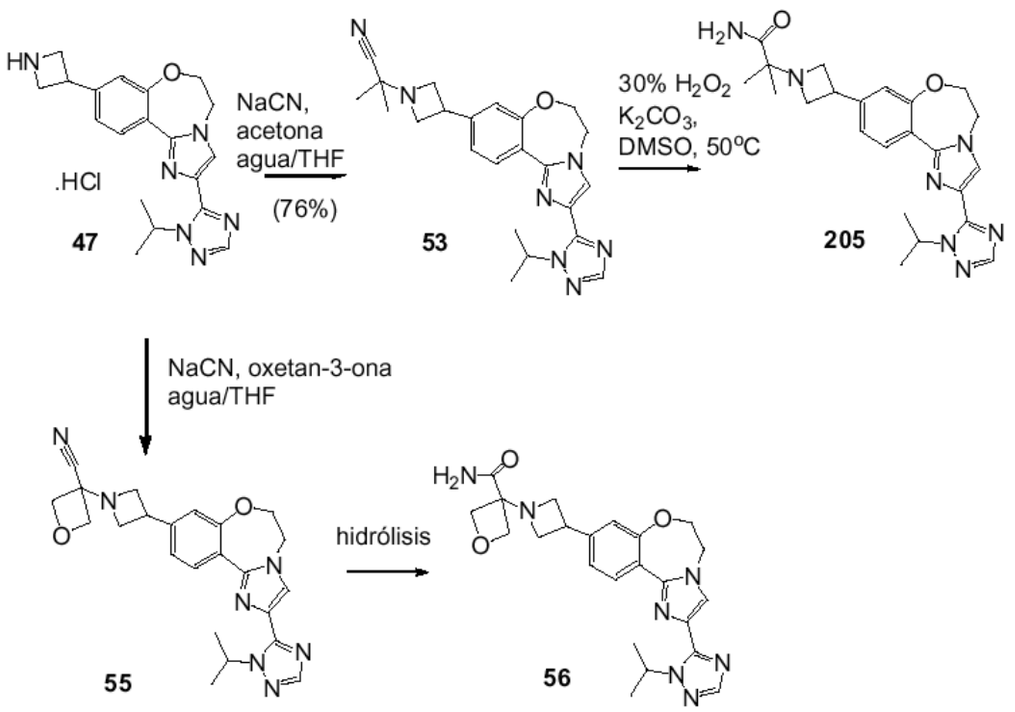

Br
PdCl2dppf.DCM
Cs2CO3, THF, H2O, 80°C
(64%)
43
106
HCl, MeOH, Et2O
(86%)
HO
.HCl
45
176

ESQUEMA 9

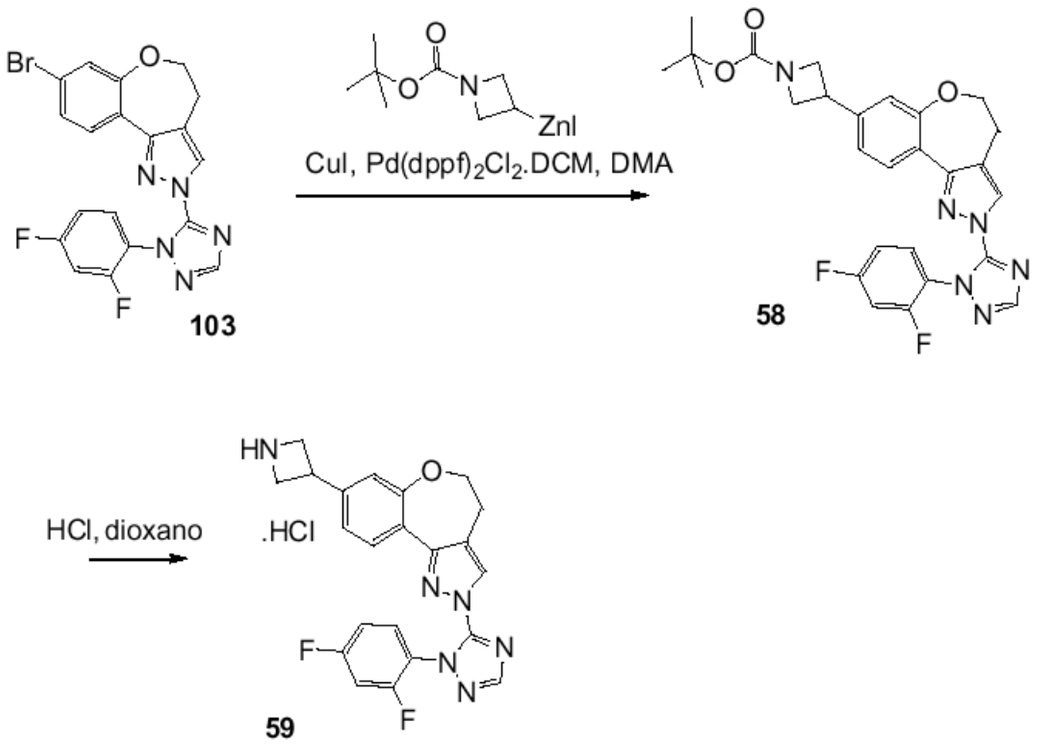

HN
O
N
N
N
N
.HCl
47
O
S
O
Et3N, EtOH
(42%)
191
O
H2N
Br
K2CO3, NMP
(22%)
192
197
Et3N
IMS (52%)
Cl
K2CO3, DMF
(17%)
198
NH
200

ESQUEMA 10

5

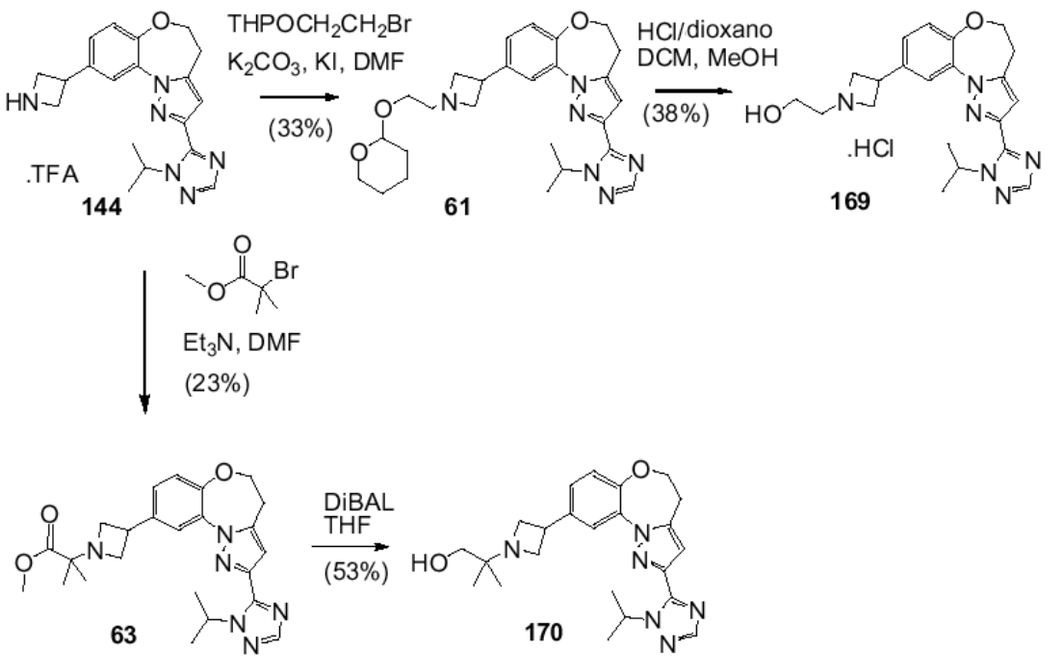

HN
.HCl
47
NaCN,
acetona
agua/THF
(76%)
53
30% H2O2
K2CO3,
DMSO, 50ºC
205
NaCN, oxetan-3-ona
agua/THF
55
hidrólisis
56

ESQUEMA 11

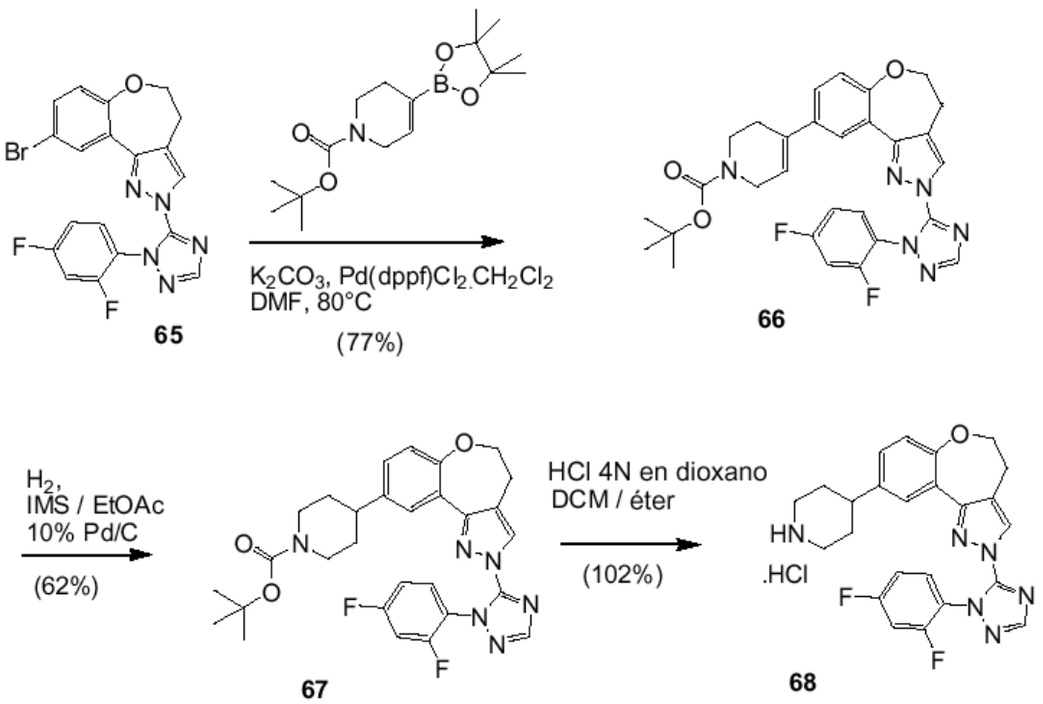

Br
O
N
N
F
N
N
F
103
O
O
N
ZnI
CuI, Pd(dppf)2Cl2.DCM, DMA
58
HCl, dioxano
HN
.HCl
59

ESQUEMA 12

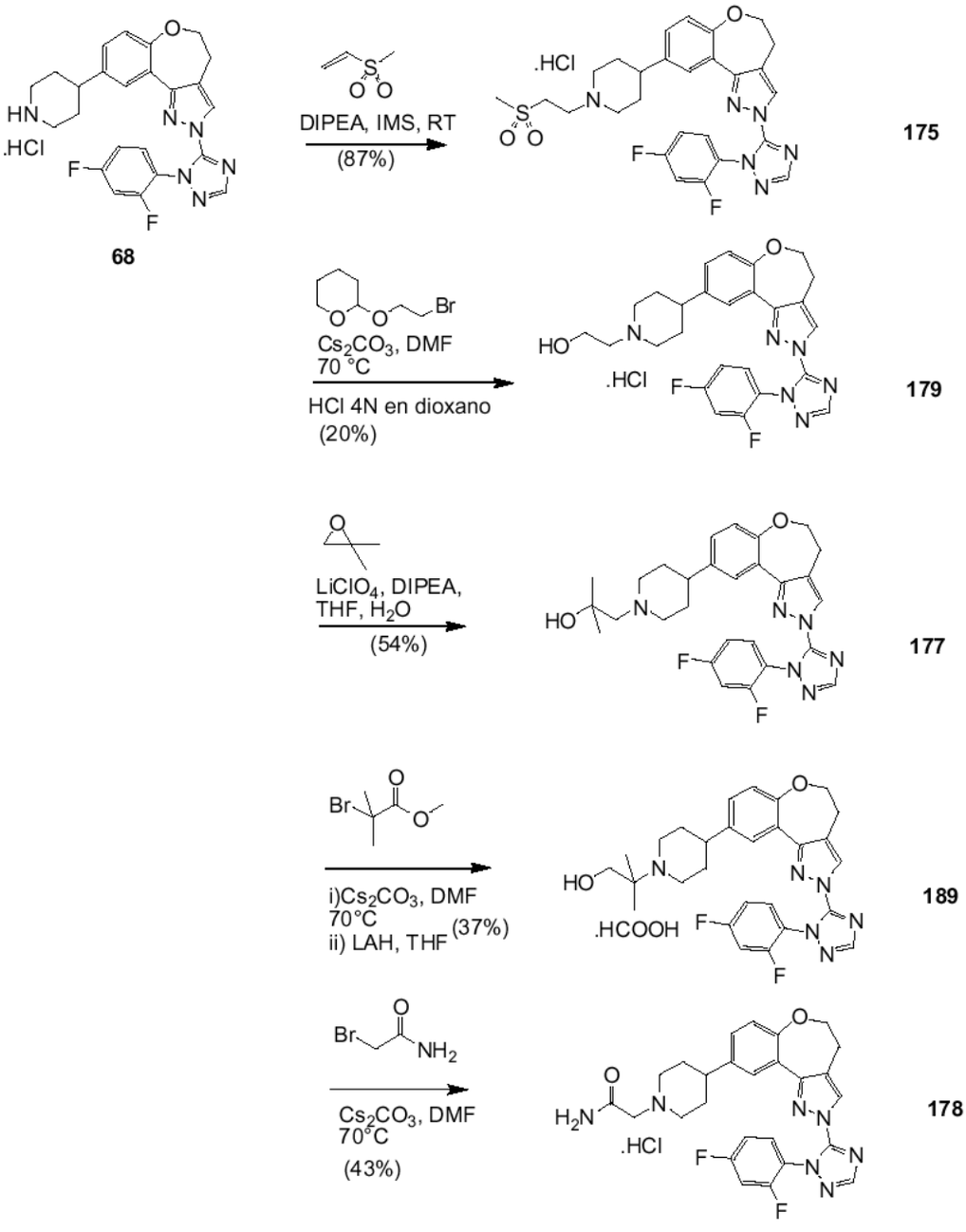
5


HN
.TFA
144
THPOCH2CH2Br
K2CO3, KI, DMF
(33%)
61
HCl/dioxano
DCM, MeOH
(38%)
HO
.HCl
169
Br
Et3N, DMF
(23%)
63
DiBAL
THF
(53%)
HO
170

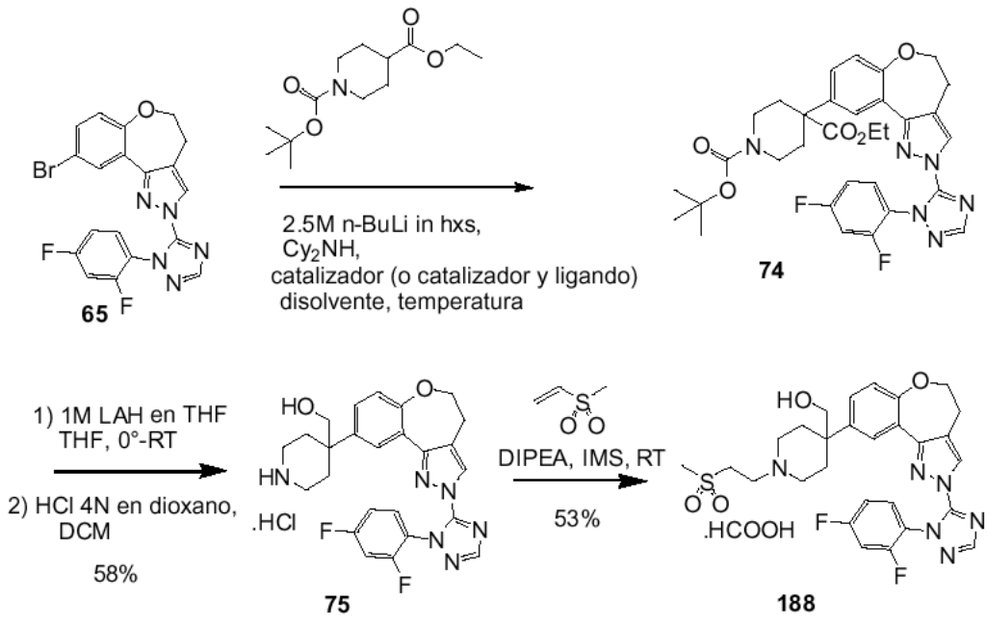
ESQUEMA 13



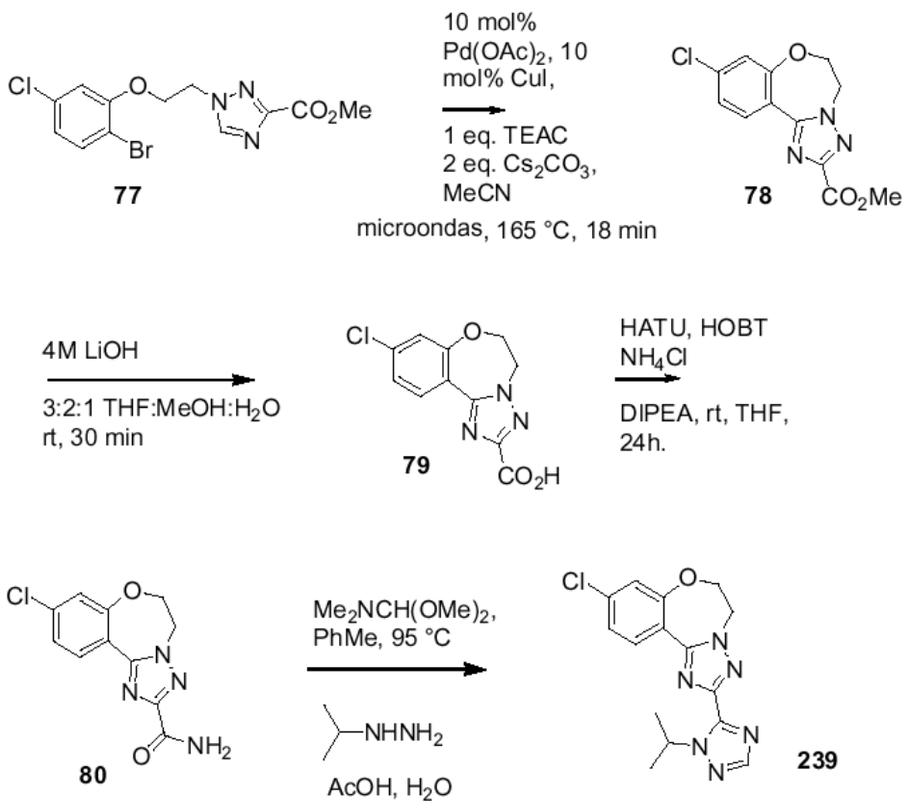
ESQUEMA 14


68
DIPEA, IMS, RT
(87%)
175
Cs2CO3, DMF
70 °C
HCl 4N en dioxano
(20%)
179
LiClO4, DIPEA,
THF, H2O
(54%)
177
i)Cs2CO3, DMF
70°C
ii) LAH, THF (37%)
189
Cs2CO3, DMF
70°C
(43%)
178

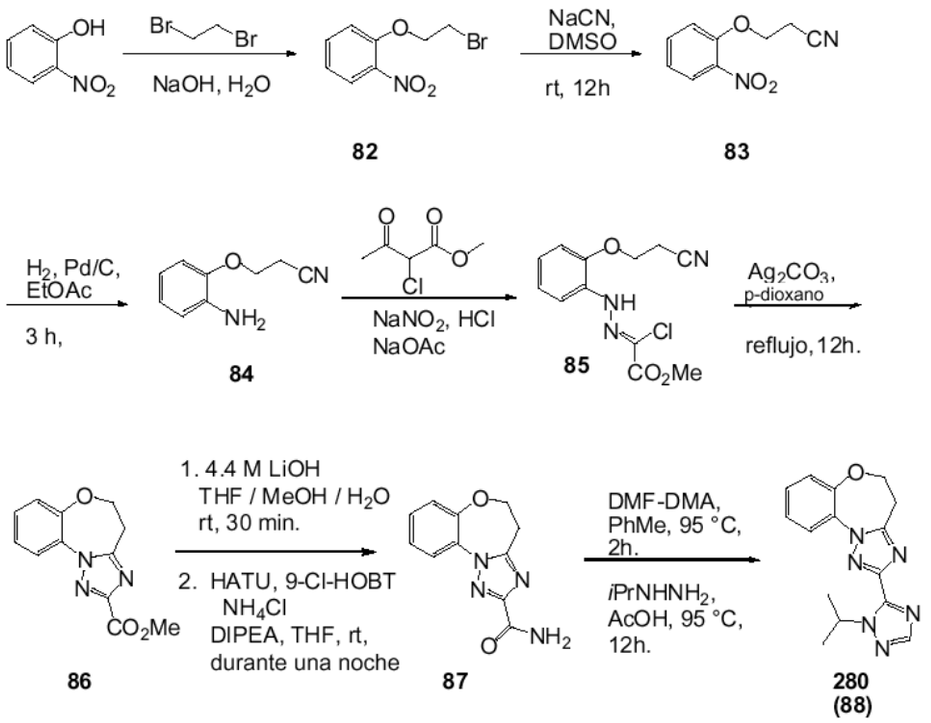
ESQUEMA 15



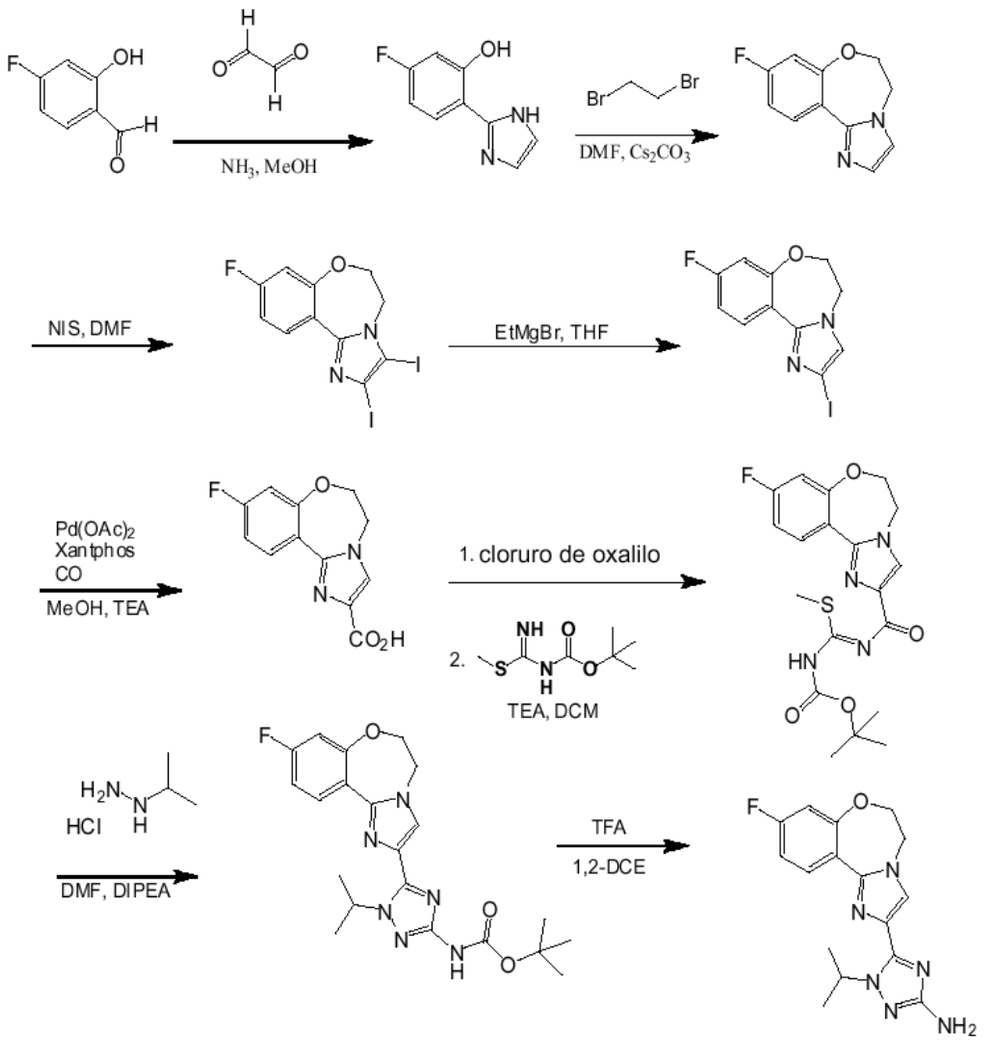
ESQUEMA 16



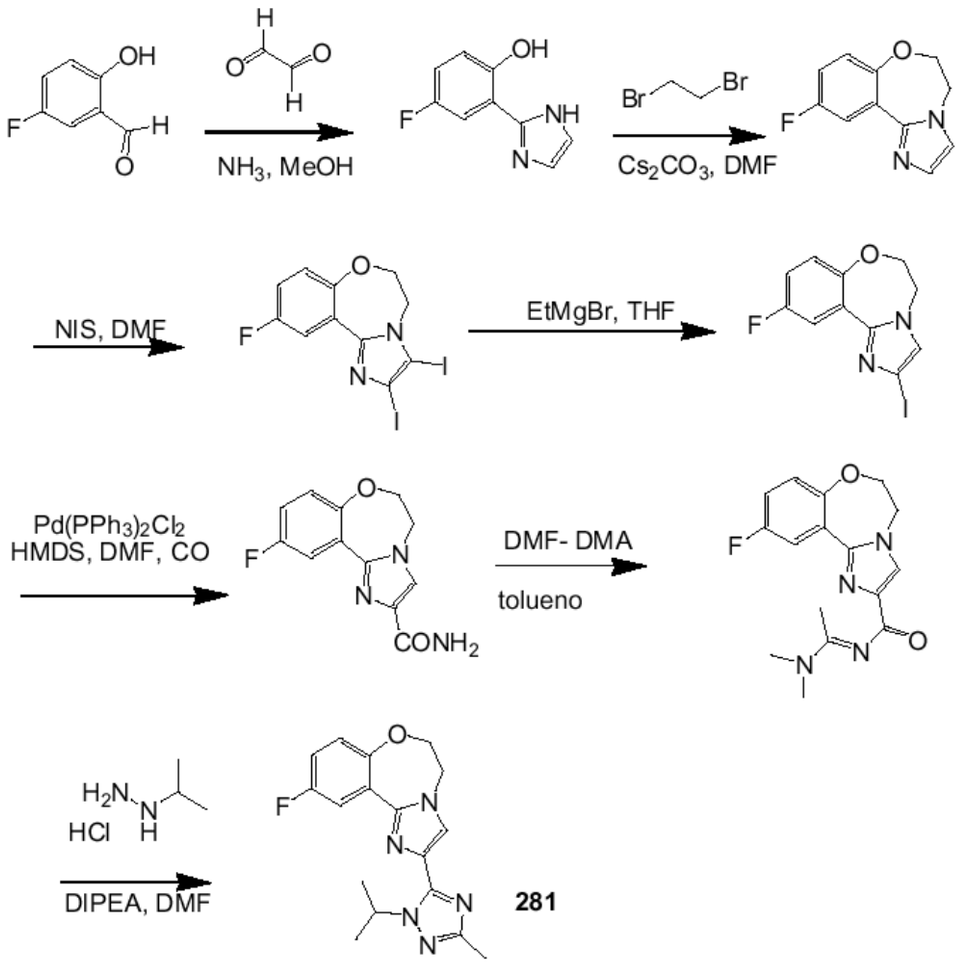
ESQUEMA 17


OH
NO2
Br
Br
NaOH, H2O
Br
NO2
82
NaCN,
DMSO
rt, 12h
CN
NO2
83
H2, Pd/C,
EtOAc
3 h,
CN
NH2
84
O
O
O
Cl
NaNO2, HCl
NaOAc
CN
NH
N
Cl
CO2Me
85
Ag2CO3,
p-dioxano
reflujo, 12h.
1. 4.4 M LiOH
THF / MeOH / H2O
rt, 30 min.
2. HATU, 9-Cl-HOBT
NH4Cl
DIPEA, THF, rt,
durante una noche
CO2Me
86
NH2
87
DMF-DMA,
PhMe, 95 °C,
2h.
iPrNHNH2,
AcOH, 95 °C,
12h.
280
(88)

ESQUEMA 18


NH3, MeOH
DMF, Cs2CO3
NIS, DMF
EtMgBr, THF
Pd(OAc)2
Xantphos
CO
MeOH, TEA
1. cloruro de oxalilo
2.
TEA, DCM
DMF, DIPEA
TFA
1,2-DCE

ESQUEMA 19



ESQUEMA 20

En otro aspecto de la invención se incluyen métodos de obtención, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de la fórmula I.

En otro aspecto de la invención se incluyen nuevos compuestos intermedios para la obtención de los compuestos de la fórmula I.

Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los ejemplos pueden adaptarse fácilmente para obtener un gran número de inhibidores adicionales de PI3K de la invención y los métodos alternativos de obtención de compuestos de esta invención están comprendidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no incluidos en los ejemplos según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones que serán evidentes para los expertos, p.ej. mediante una protección apropiada de los grupos que puedan interferir, utilizando otros reactivos apropiados, ya conocidos en la técnica, distintos a los aquí descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones aquí descritas o conocidas en la técnica se advertirá que tienen aplicabilidad para la obtención de otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se diga otra cosa, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Los reactivos pueden adquirirse a suministradores comerciales, por ejemplo Sigma Aldrich Chemical Company y pueden utilizarse sin más purificación, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones descritas se realizan por lo general con presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) con disolventes anhidros y los matraces de reacción están equipados normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y de reactivos con una jeringuilla. Los objetos de vidrio se secan en la estufa y/o se secan por calor. La cromatografía de columna se realiza en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de gel de sílice del tipo SEP PAK® (Waters). Los espectros RMN-H^1 se obtienen a 400 MHz en $CDCl_3$,

DMSO-d_6, CH_3OD o acetona-d_6 deuterados (expresados en ppm), empleando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican picos múltiples, se emplean las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancha), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, si se indican, se expresan en herzios (Hz).

Los análisis por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-EM) para determinar los tiempos de retención (R_T) y los iones de masa asociados se realizan aplicando varios métodos que son familiares para los expertos en química analítica de compuestos orgánicos.

Las estructuras químicas se denominan con arreglo a: nombre atribuido por el suministrador; las convenciones de la IUPAC; ChemDraw Ultra, versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA; o Autonom 2000 Name, MDL Inc. Los expertos comprenderán fácilmente que un compuesto puede tener más de un nombre, en función de las diferentes convenciones.

Se emplean las abreviaturas siguientes: DCM = diclorometano o cloruro de metileno; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; EtOAC = acetato de etilo; HATU = hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio; h = hora(s); IPA = alcohol isopropílico; min = minuto(s); NIS = N-yodo-succinimida; $Pd(PPh_3)_4$ = tretakis(trifenilfosfina)-paladio (0); PPA = ácido polifosfórico; RT = t.amb. = temperatura ambiente; TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoracético; THF = tetrahidrofurano; IMS = alcoholes metilados industriales (industrial methylated spirits).

Ejemplo 1

8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 1

Paso 1: 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo

Se añade en porciones a temperatura ambiente el 3-bromofenol sólido (10,0 g, 58 mmoles) a una suspensión agitada de K_2CO_3 en acetona (100 ml). Ver figura 1. Se añade el yoduro sódico (NaI, 1,0 g) y el 4-bromobutirato de etilo (9,2 ml, 64 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche, se enfría a t.amb., se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo, obteniéndose el 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo 6.

Paso 2: ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico

Se recoge el 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo 6 en 100 ml de THF y 50 ml de agua y se trata con hidróxido de litio LiOH (hidratado, 4,9 g). Ver figura 1. Se calienta el total a 50°C durante 2 días. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se acidifica a pH 1 con HCl 2N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico, obteniéndose el ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico en bruto en forma de sólido pegajoso. RMN-H^1 (DMSO-d_6, 500 MHz) δ = 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Paso 3: 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una suspensión agitada del ácido polifosfórico (PPA, aprox. 60 g) y Celite® (aprox. 40 g) en 100 ml de tolueno se le añade en una porción el ácido 4-(3-bromo-fenoxi)butanoico 7 en bruto (aprox. 58 mmoles) y se enjuaga con 10 ml de tolueno. Se calienta la suspensión resultante a 110°C durante 5 h. Se decanta el tolueno a través de un cartucho de Celite® y se lava repetidamente la suspensión restante con tolueno y acetato de etilo. Se concentra el eluyente y se purifica por cromatografía de columna flash (mezcla 4:1 de hexano:EtOAc),

obteniéndose el compuesto 1 (7 g, rendimiento aprox. = 50%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 500 MHz) 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H).

Ejemplo 2

(Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepina-4-carbaldehído 2

Se añade por goteo a 0°C el oxicloruro de fósforo, $POCl_3$ (1,88 ml, 20,8 mmoles), a la DMF (5 ml). Después de 30 min se añade por goteo una solución del compuesto 18 (2,0 g, 8,3 mmoles) en 8 ml de DMF. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 2 h y se vierte lentamente sobre hielo y agua agitados rápidamente. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto 2.

Ejemplo 3

7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 3

A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,48 g, 37,1 mmoles) en THF (~50 ml) se le añade a t.amb. la 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxi)-fenil)-etanona (8,07 g, 25,1 mmoles). Se calienta lentamente a reflujo la mezcla reaccionante y se mantiene en agitación durante 20 h. Se elimina el disolvente con vacío, se absorbe el residuo concentrado en gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna (mezcla 4:1 de EtOAc/éter de petróleo). Se obtiene el producto en forma de aceite amarillo después de eliminar los disolventes, obteniéndose 4,22 g (70%) del compuesto 3. RMN-H^1 ($CDCl_3$) δ = 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 4

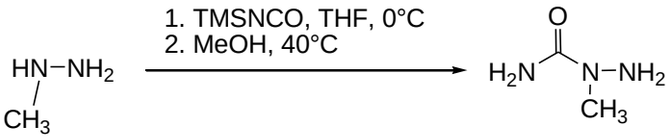
4,7-dibromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 4

Al compuesto 3 (3 g, 12 mmoles) en éter (110 ml) se le añade bromo (0,7 ml, 14 mmoles) y se mantiene en agitación a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica por cromatografía ISCO (hexano al 20% hexano en EtOAc durante 45 minutos). Se recogen las fracciones y se concentran, obteniéndose el compuesto 4 (3,53 g, 89%). RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,86 (d, J = 2,5, 1H), 7,52 (dt, J = 28,5, 14,2, 1H), 6,97 (d, J = 8,7, 1H), 4,95 (dd, J = 7,6, 6,8, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,8, 9,9, 4,4, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 1H), 2,52 (ddt, J = 14,7, 7,8, 4,5, 1H).

Ejemplo 5

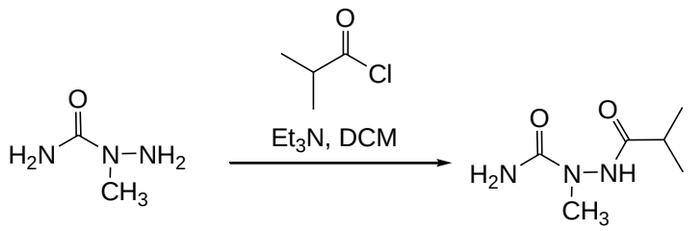
3-isopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 5

Paso 1: 1-metilhidrazinacarboxamida



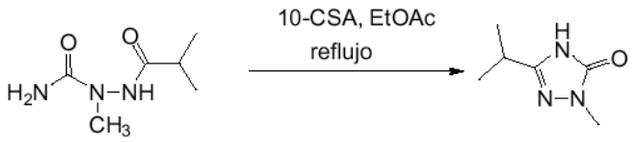
Se hacen reaccionar la metilhidrazina y el isocianato de trimetilsililo en THF a 0°C, que se tratan y se hidrolizan con metanol, obteniéndose la 1-metil-hidrazinacarboxamida.

Paso 2: 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida



Se acila la 1-metilhidrazinacarboxamida con cloruro de isobutirilo en TEA y DCM, obteniéndose la 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida.

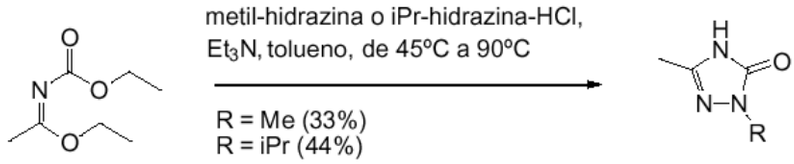
Paso 3: 3-isopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



Se cicla la 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida con el ácido 10-alcanforsulfónico a reflujo en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto 5.

Ejemplo 6

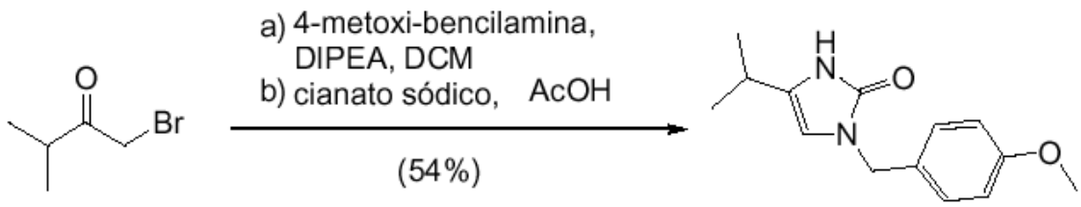
1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 6a y 1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 6b



Se mezclan la acetamida y el cloroformiato de etilo a 45°C, formándose la sal clorhidrato del acetimidato de etilo, que se hace reaccionar a 0°C con más cloroformiato de etilo, diisopropiletilamina y DCM, obteniéndose el N-etoxicarbonil-acetimidato de etilo que se hace reaccionar con la metil-hidrazina o el clorhidrato de la isopropil-hidrazina en TEA y tolueno, obteniéndose los compuestos 6a y 6b, respectivamente.

Ejemplo 7

4-isopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona 7



Se broma la 3-metilbutan-2-ona con bromo en metanol, obteniéndose la 1-bromo-3-metilbutan-2-ona, que se hace reaccionar con la 4-metoxibencilamina y se cicla con cianato sódico, obteniéndose el compuesto 7.

Ejemplo 8

6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo 8

Paso 1: 2-metil-1-tritil-1H-imidazol

Se añade en porciones el cloruro de trifenilmetilo (16,0 g, 57,5 mmoles) a una solución del 2-metilimidazol (4,10 g, 50,0 mmoles) y la TEA (9,02 ml, 64,7 mmoles) en 20 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 18 horas, se mezcla con 300 ml de agua y se extrae con 1000 ml de EtOAc. Se lava el extracto orgánico con 1 l de agua y salmuera, se seca con MgSO4 y se concentra con vacío hasta un volumen de 50 ml. Se recoge el precipitado, se lava con EtOAc y se seca con alto vacío durante 18 h. Rendimiento = 15,0 g (92,5%). RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 7,34 – 7,29 (m, 9H), 7,16 – 7,11 (m, 6H), 6,90 (d, J = 1,5, 1H), 6,71 (d, J = 1,5, 1H), 1,65 (s, 3H).

Paso 2: 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acetaldehído

Se añade por goteo a -76°C el n-butil-litio 1,6 M en hexano (7,5 ml) a una solución del 2-metil-1-tritil-1H-imidazol (3,244 g, 10,00 mmoles) en tetrahidrofurano (100,0 ml, 1233 mmoles). Se agita la mezcla de color rojo oscuro durante 45 min. Se añade rápidamente el formiato de etilo (4,039 ml, 50,00 mmoles) y se agita la mezcla (convertida en amarillenta) durante 20 min. Se añaden 6 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, se combina la mezcla con 60 ml de ácido cítrico acuoso y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con MgSO4 y se concentra con vacío. Material semisólido amarillo pálido (2,025 g, 57,5%), se usa en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3: 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol

Se disuelve el 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-acetaldehído en bruto (2,025 g, 5,75 mmoles) en MeOH/THF (1:1, 40 ml) y se añade en porciones el NaBH4 (0,435 g, 11,5 mmoles) a la mezcla anterior. Se agita la mezcla durante 18 horas, se diluye con 100 ml de agua y se extrae con 2 x DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na2SO4 y se concentran con vacío. Peso del residuo = 1,915 g (94%). RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,35 – 7,31 (m, 9H), 7,12 (dd, J = 6,7, 2,7, 6H), 6,93 (d, J = 1,0, 1H), 6,74 (d, J = 1,0, 1H), 5,04 (br, 1H), 3,46 (t, J = 5,4, 2H), 2,00 (t, J = 5,4, 2H).

Paso 4: 6-yodo-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-nicotinato de metilo

Se añade por goteo a 0°C el azodicarboxilato de diisopropilo (1160 µl, 5,90 mmoles) a una mezcla del 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol (1900 mg, 5,4 mmoles), el 5-hidroxi-6-yodonicotinato de metilo (1570 mg, 5,63 mmoles) y la trifenilfosfina (1550 mg, 5,90 mmoles) en tetrahidrofurano (45,0 ml, 555 mmoles). Después de agitar durante 3 horas se combina la mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con MgSO4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 40 g y se eluye con EtOAc al 50% en DCM, obteniéndose 1,45 g (44%) del 6-yodo-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etoxi)nicotinato de metilo. EM (ESI+) = 616,0. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 8,52 (d, J = 1,9, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 10H), 7,20 – 7,16 (m, 6H), 6,99 (d, J = 1,5, 1H), 6,81 (d, J = 1,5, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 5H), 2,46 (t, J = 7,3, 2H).

Paso 5: 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo

Se añade el trietilsilano (0,160 ml, 1,00 mmoles) a una solución de 1,45 g (2,36 mmoles) del 6-yodo-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etoxi)nicotinato de metilo en TFA (30,0 ml, 389 mmoles). Se agita la mezcla durante 4 horas, se concentra con vacío y se tritura con 50 ml de éter de etilo anhidro. Se recoge el material sólido, se lava con varias porciones de éter y se reparte entre una solución acuosa de carbonato sódico 1 M y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo (0,55 g, 62%) de 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo. EM (ESI+) = 374,0.

Paso 6: 6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]-oxazepina-3-carboxilato de metilo

Se calienta a 110°C durante 2 horas una mezcla del 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo (373 mg, 1,00 mmoles), el óxido de cobre (I) (14,3 mg, 0,10 mmoles), la ninhidrina (35,6 mg, 0,20 mmoles) y el carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmoles) en DMSO (10,0 ml). Se vierte la mezcla sobre 20 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavan los extractos orgánicos con agua (3 x 15 ml) y salmuera, se secan con MgSO4 y se concentran. Se usa el residuo (0,220 g, 90%) en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI+) = 246,0. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 8,77 (d, J = 1,9, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,9, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,1, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,1, 2H).

Ejemplo 9

9,10-diyodo-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b]-[1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo 9

Se añade la N-yodosuccinimida (394 mg, 1,75 mmoles) a una solución del 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo (220 mg, 0,90 mmoles) en DMF (8,0 ml, 1.0E2 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas y a 60°C durante 18 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y Na_2CO_3 acuoso 1 M. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na2SO4 y se concentra. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 4 g y se eluye con EtOAc al 40% en heptano. Rendimiento = 130 mg. EM (ESI+) = 497,9. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 9,02 (d, J = 1,9, 1H), 8,21 (d, J = 1,9, 1H), 4,65 (t, J = 6,4, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,4, 2H).

Ejemplo 10

10-yodo-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]-oxazepina-3-carboxilato de metilo 10

Se añade por goteo a -15°C el bromuro de etilmagnesio en éter de etilo (3,0 M, 0,104 ml, 0,31 mmoles) a una suspensión del compuesto 9 (130 mg, 0,26 mmoles) en THF (5,0 ml, 62 mmoles). Se agita la mezcla durante 15-20 min (se hace el seguimiento por LC-EM para comprobar la finalización de la reacción), se vierte sobre 20 ml de una solución acuosa saturada de NH4Cl y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua (2 x 20 ml) y salmuera, se secan con MgSO4 y se concentran con vacío. Rendimiento = 92 mg (94%). EM (ESI+) = 372,0.

Ejemplo 11

9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo 11

Se desgasifica una mezcla del 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (117,1 mg,

0,4958 mmoles), el compuesto 10 (92,0 mg, 0,248 mmoles), el complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) con DCM (20,24 mg, 0,02479 mmoles) y el acetato potásico 1,0 M en agua (0,49 ml) en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml, 48 mmoles). Se somete la mezcla reaccionante a irradiación con microondas a 200 vatios, a 140°C durante 40 minutos. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava con DME, se mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con NaOH acuoso al 1% para eliminar el subproducto fenólico, después con ácido cítrico acuoso al 5%, agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 4 g, eluyendo con EtOAc al 60-70% en heptano. Rendimiento = 21 mg. EM (ESI+) = 354,2.

Ejemplo 12

ácido 9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxílico 12

Se agita durante 6 horas una mezcla de 21 mg (0,06 mmoles) del compuesto 11 y 1,0 ml de LiOH acuoso 1 N en 4 ml de metanol y 4 ml de tetrahidrofurano. Se acidifica la mezcla a pH 3 con la adición de HCl 1 N y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na2SO4 y se concentra. Rendimiento = 17 mg. EM (ESI+) = 340,1.

Ejemplo 13

2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo 13

Se desgasifica una mezcla del compuesto 26 (370,1 mg, 1,000 mmoles), el 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (354 mg, 1,50 mmoles), el complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-

paladio (II) con DCM (40,8 mg, 0,0500 mmoles) y el acetato potásico 2,0 M en agua (1,00 ml) en acetonitrilo (12 ml, 230 mmoles). Se somete la mezcla reaccionante a irradiación con microondas a 200 vatios, a 140°C durante 30 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y EtOAc, se filtra, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con EtOAc al 35-40% en heptano. Rendimiento = 119 mg (34%). EM (ESI+) = 353,1.

Ejemplo 14

ácido 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico 14

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 10, se hidroliza el compuesto 13, obteniéndose el compuesto 14. EM (ESI+) = 339,4.

Ejemplo 15

2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 15

Paso 1: 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Se añade el metóxido sódico (2,139 g, 39,60 mmoles) a una solución del etoximetilenomalonitrilo (2,198 g, 18,00 mmoles) y el clorhidrato de la isopropilhidrazina (2,212 g, 20,00 mmoles) en etanol (50 ml, 800 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se elimina el disolvente con vacío, se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con Na2SO4, se concentra con vacío y se purifica a través de una columna de gel de sílice de 25 g, eluyendo con EtOAc al 25-30% en heptano, obteniéndose el 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbo-

nitrilo (rendimiento = 1,77 g, 65%). EM (ESI+) = 151,2. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 7,51 (d, J = 6,4, 1H), 4,23 (ddd, J = 19,8, 16,6, 9,8, 3H), 1,46 (d, J = 6,6, 7H).

Paso 2: 5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Se añade a -10°C durante 30 min el nitrito de amilo (13,00 g, 111,0 mmoles) a una suspensión del 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,77 g, 11,8 mmoles) en diyodometano (56,0 ml, 695 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min y se calienta a 100°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla y se concentra con alto vacío, obteniéndose un residuo que se reparte entre EtOAc y $Na_2S_2O_5$ del 5%. Se lava la fase orgánica con agua, HCl acuoso al 0,1%, agua y salmuera, se seca y se concentra con vacío. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-30% en heptano. Rendimiento = 1,68 g (55%). EM (ESI+) = 262,2.

Paso 3: 2-(tributilestanilo)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo

Se añade por goteo a t.amb. el cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 1,5 ml, 3,00 mmoles) a una solución del compuesto 40 (740 mg, 2,00 mmoles) en THF (12 ml, 150 mmoles). Se agita la mezcla durante 2,5 horas. Se añade el cloruro de tributil-estaño (0,8138 ml, 3,000 mmoles) y se agita la mezcla durante 18 horas. Se mezcla la mezcla con una solución acuosa saturada de NH4Cl y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se purifica a través de una columna de gel de sílice de 25 g, eluyendo con EtOAc al 15-20% en heptano. Rendimiento = 160 mg (15%). EM (ESI+) = 535,2.

Paso 4:

Se calienta durante 18 h una mezcla del 2-(tributilestanilo)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo (155 mg, 0,291 mmoles), el 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (133 mg, 0,509 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16,8 mg, 0,0145 mmoles) en tolueno (6,0 ml, 56 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío, se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 4 g, eluyendo con EtOAc al 30% en heptano. Rendimiento = 65 mg (59%). EM (ESI+) = 378,2.

Ejemplo 16

ácido 2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico 16

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 10, se hidroliza el compuesto 15, obteniéndose el compuesto 16. EM (ESI+) = 364,3.

Ejemplo 17

10-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]-oxazepina 17

Paso 1: 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina

Se añade en porciones el hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (3:2, hidruro sódico:aceite mineral, 2,32 g) a una solución del 6-cloro-piridin-3-ol (5,00 g, 38,6 mmoles) en una mezcla de THF (10,0 ml, 123 mmoles) y DMF (20,0 ml, 258 mmoles). Se agita la mezcla formada durante 15 min y se le añade por goteo el éter de metilo y clorometilo (3,66 ml, 48,2 mmoles). Se agita la mezcla anterior durante 6 horas (seguimiento por LC-EM), se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifican a través de una columna de gel de sílice de 40 g,

eluyendo con EtOAc al 10-40% en heptano, obteniéndose 6,33 g de la 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina.

Paso 2: 2-cloro-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído

Se añade por goteo a -76°C el tert-butil-litio en pentano (1,7 M, 19,0 ml) a una solución de la 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina (4,880 g, 28,11 mmoles) en 100 ml de éter de etilo. Aparece algo de precipitado. Se mantiene la mezcla a -76°C durante 20 min y se le añade por goteo la DMF (2,938 ml, 37,95 mmoles). Se agita la mezcla a -76°C durante 10 min y se deja calentar a 0°C durante un período de 1 h. Se añade NH_4Cl acuoso al 10% y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la solución orgánica con agua y salmuera y se seca con Na_2SO_4. Después de concentrar con vacío, el rendimiento del 2-cloro-5-(metoximetoxi)iso-nicotinaldehído en bruto es de 5,49 g. EM = 202,0, 172,0. Se usa en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3: 2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-5-(metoximetoxi)-piridina

Se disuelve el 2-cloro-5-(metoximetoxi)iso-nicotinaldehído en bruto (5,20 g, 25,87 mmoles) en 60 ml de metanol y se mezcla con etanodial acuoso al 40% (16,31 g, 112,4 mmoles) y amoníaco acuoso (19,15 g, 337,3 mmoles). Se agita la mezcla durante 3 horas, se concentra con vacío y se acidifica a pH <1 con 60 ml de HCl acuoso 1 N. Se extrae la solución acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se descartan los extractos orgánicos, basificando la fase acuosa con la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan y se concentran con vacío. Se purifica el residuo (en bruto, 4,185 g) a través de una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 60-

70% en heptano. Rendimiento = 2,06 g (33%). EM (ESI+) = 208 (pérdida del OHMe). RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 10,56 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,54 (d, J = 14,0, 3H).

Paso 4: 6-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol

Se añade por goteo el cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 40 ml) a una solución de 2,06 g (8,60 mmoles) de la 2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-5-(metoximetoxi)-piridina en DCM (40 ml, 600 mmoles). Se agita la suspensión durante 2 horas y se filtra. Se lava el sólido con DCM y éter y se seca con vacío. El rendimiento en diclorhidrato del 6-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol es de 2,31 g (100%). EM (ESI+) = 196,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 13,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (s, 2H).

Paso 5:

Se calienta a 90°C durante 3 h una mezcla de 2,30 g (8,55 mmoles) del diclorhidrato del 6-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol, el 1,2-dibromoetano (1,842 ml, 21,37 mmoles) y el carbonato de cesio (19,46 g, 59,74 mmoles) en 120 ml de DMF. Se filtra la mezcla y se concentra con alto vacío, obteniéndose el compuesto 17. Rendimiento = 1,88 g (99%) EM (ESI+) = 222,2. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,0, 1H), 7,10 (d, J = 0,9, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H).

Ejemplo 18

10-cloro-2,3-diyodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[4,3-f][1,4]oxazepina 18

Se añade la NIS (5,771 g, 25,65 mmoles) a 1,89 g (8,55 mmoles) del compuesto 17 en DMF (28 ml, 360 mmoles) y se ca-

lienta la mezcla a 80°C durante 48 horas. Se recoge el precipitado, se lava con DMF y éter de etilo y se seca con aire y con alto vacío. Rendimiento = 2,85 g (70%). EM = 473,9. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 2H).

Ejemplo 19

10-cloro-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepina 19

Se añade por goteo a -10°C el cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 3,311 ml) a una solución del compuesto 18 (2,850 g, 6,020 mmoles) en 110 ml de THF. Se deja calentar la mezcla a 10°C durante 45 min y se mezcla con 250 ml de NH_4Cl al 10% enfriado. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con Na_2SO_4. Se concentra con vacío, obteniéndose 2,06 g (98,5%). EM = 348,0. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 8,33 (d, J = 10,1, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,46 (q, J = 5,8, 4H).

Ejemplo 20

10-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]-oxazepina-2-carboxamida 20

Se somete a carbonilación con una presión de CO de 1 atm de un balón una mezcla del compuesto 19 (2056 mg, 5,916 mmoles), el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2.10E2 mg, 0,300 mmoles) y el hexametildisilazano (7,488 ml, 35,50 mmoles) en 60 ml de DMF. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 h. Se concentra la mezcla con vacío, se reparte el residuo entre EtOAc y carbonato sódico acuoso 1 M. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se concentran con vacío y se purifica a través de una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM, obteniéndose 1300 mg (83%).

EM (ESI+) = 265,0. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (s,4H).

Ejemplo 21

10-cloro-N-((dimetilamino)metileno)-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina-2-carboxamida 21

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla del compuesto 20 (1,290 g, 4,875 mmoles) y la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (3,238 ml, 24,37 mmoles) en 70 ml de tolueno. Después de enfriar se recoge el producto precipitado de la mezcla reaccionante, se lava con éter de etilo y se seca con aire. Rendimiento = 0,705 g (85%). EM (ESI+) = 320,1.

Ejemplo 22

10-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 22

Se calienta a 85°C durante 3 h una mezcla de 660 mg (2,06 mmoles) del compuesto 21 y el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,332 g, 3,00 mmoles) en 44 ml de ácido acético. Se enfría la mezcla, se filtra y se mezcla con 15 ml de agua. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca con alto vacío. Se tritura el sólido anterior con 10 ml de EtOAc, se filtra, se lava con EtOAc y éter de etilo y se seca con aire. Rendimiento = 0,710 g. EM = 331,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (dt, J = 13,1, 6,6, 1H), 4,62 (q, J = 5,6, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 23

4-hidroxi-3-(1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo 23

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22, se condensa el 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo con eta-

nal y amoníaco, obteniéndose el compuesto 23. Rendimiento = 78%. EM (ESI+) = 219,1.

Ejemplo 24

5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo 24

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 24, se hace reaccionar el compuesto 23 con el 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxilato de metilo. Rendimiento = 76%. EM (ESI+) = 245,0. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 9,21 (d, J = 2,2, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 7,20 (t, J = 4,8, 1H), 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 7,00 (d, J = 0,8, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 2H), 4,43 – 4,39 (m, 2H), 3,91 (d, J = 5,9, 3H).

Ejemplo 25

2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxilato de metilo 25

Se calienta a 80°C durante 3 horas una mezcla del compuesto 24 (2670 mg, 9,29 mmoles) y la NIS (5230 mg, 23,2 mmoles) en 100 ml de DMF. Se combina la mezcla con 300 ml de agua y se extrae con 3 x 120 ml de DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, 2 x 50 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío hasta un pequeño volumen. Se filtra el precipitado, se lava con DCM y se seca con vacío. Rendimiento = 3,86 g (84%). EM = 497,0. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 9,12 (d, J = 2,0, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H), 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 4,55–4,46 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5,0, 2,9, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 26

2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo 26

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 26 se convierte el compuesto 25 en el compuesto 26. Rendimiento = 95%. EM (ESI+) = 370,9. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3) δ = 9,15 (d, J = 2,1, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (t, J =7,9, 1H), 4,48 (dd, J = 9,5, 5,5, 2H), 4,40 (dd, J = 9,4, 5,5, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 27

2-ciano-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxilato de metilo 27

Se mezclan el 2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-10-carboxilato (370,1 mg, 1,0 mmoles) y el cianuro de cobre (268,6 mg, 3,000 mmoles) en 8 ml de DMF. Se somete la mezcla reaccionante a irradiación con microondas a 200 vatios, a 150°C durante 40 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre 25 ml de amoníaco al 5% en agua y 25 ml de EtOAc. Se extrae adicionalmente la fase acuosa con 3 x 20 ml de EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera y se secan con $MgSO_4$, obteniéndose 225 mg del compuesto 27. Rendimiento = 81% (EM = 270,0).

Ejemplo 28

2-carbamoil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxilato de metilo 28

Se disuelve el 2-ciano-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo (220 mg, 0,82 mmoles) en 4,0 ml del DMSO y se trata con una solución de carbonato potásico (136 mg, 0,980 mmoles) en agua (1,60 ml, 88,8 mmoles). Después de enfriar a 0°C se añade lentamente el peróxido de hidrógeno (0,751 ml, 9,80 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla con 20 ml de

agua y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavan los extractos orgánicos con tiosulfato sódico al 5%, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose 180 mg (77%) del compuesto 28 en bruto. EM (ESI+) = 288,0.

Ejemplo 29

2-((dimetilamino)metilenocarbamoil)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo 29

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 28, se convierte el compuesto 28 en el 29. Rendimiento = 82%. EM (ESI+) = 343,1.

Ejemplo 30

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo 30

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 29, se condensa el compuesto 29 con el clorhidrato de la 2-clorofenilhidrazina, obteniéndose el compuesto 30. Rendimiento = 59%. EM (ESI+) = 422,1.

Ejemplo 31

ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico 31

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 10 se hidroliza el compuesto 30, obteniéndose el compuesto 31. Rendimiento = 75%. EM (ESI+) = 408,1.

Ejemplo 33

9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-2-carbaldehído 33

Se añade por goteo a -30°C el bromuro de etilmagnesio en éter de etilo (3,0 M, 3,472 ml) a una solución de la 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1173 mg, 3,000 mmoles) en 20 ml de THF. Se agita la mezcla a dicha temperatura durante 20 min y se deja calentar a 15°C. Se enfría la mezcla a -25°C otra vez y se le añade la DMF (929,2 µl, 12,00 mmoles). Se deja la mezcla en reposo durante 18 horas. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Rendimiento = 0,92 g. EM = 293,1.

Ejemplo 34

9-bromo-2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 34

Se añade amoníaco en agua (16,0 M, 0,819 ml) a una solución del compuesto 33 (640 mg, 2,2 mmoles), el piruvaldehído (0,787 g, 4,37 mmoles) en metanol (17 ml, 420 mmoles) y el THF (6 ml, 70 mmoles). Después de 1 hora se añade otra vez la misma cantidad de piruvaldehído y de amoníaco 16,0 M en agua. Se agita la mezcla durante 2 h, se concentra con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava el extracto orgánico con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 4 g, empleando un gradiente de EtOAc en diclorometano. Rendimiento = 0,417 g. EM = 344,9.

Ejemplo 35

9-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 35

Se añaden el etanodial (0,689 ml, 6,01 mmoles) y el amoníaco 16,0 M en agua (1,50 ml) al compuesto 33 (550 mg, 1,5 mmoles) en metanol (30,0 ml, 742 mmoles). Después de 1

hora se añade una cantidad adicional de etanodial y amoníaco y se agita la mezcla durante 4 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte entre HCl 0,5 N y EtOAc. Se descarta el extracto orgánico y se basifica la fase acuosa acidificada por adición cuidadosa de una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan y se concentran. Se tritura el residuo con DCM, formándose un precipitado que se recoge, se lava con DCM frío y se seca, obteniéndose el compuesto 35. EM = (ESI+) = 331,2.

Ejemplo 36

9-bromo-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 36

A una solución del compuesto 35 (0,237 g, 0,716 mmoles) y el carbonato de cesio (0,280 g, 0,859 mmoles) en DMF (4,74 ml, 61,2 mmoles) se le añade el yoduro de isopropilo (0,0859 ml, 0,859 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 18 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc 2 x. Se purifica el producto en bruto, obteniéndose el compuesto 36. EM = (ESI+) = 373,1.

Ejemplo 37

3-hidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo 37

Se suspende el ácido 4-formil-3-hidroxibenzoico (5 g, 30 mmoles) en metanol (70 ml) y se trata por goteo con cloruro de tionilo (3,29 ml 45 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Se concentra a sequedad, se le añaden 50 ml de tolueno y se concentra otra vez. Se recristaliza el residuo en EtOAc-hexano. Se obtiene un total de 4,8 g (85%) del 4-formil-3-hidroxibenzoato de metilo.

Se agita durante 2 horas o más hasta que se completa la reacción una mezcla del 4-formil-3-hidroxibenzoato de metilo

(4,8 g, 27 mmoles), una solución acuosa de etanodial al 40% (11,6 g, 79,93 mmoles) y amoníaco acuoso al 50% (6,8 g, 399 mmoles) en metanol (50 ml). Se elimina el disolvente por evaporación en el rotavapor y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se filtra la mezcla para separar los precipitados. Se ajusta el pH a 5-6 con la adición cuidadosa de HCl 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera y se seca con $MgSO_4$. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto 37 en forma de sólido amarillo (4 g, 71%).

Ejemplo 38

5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 38

Se calienta a 90°C durante 12 h una mezcla del 3-hidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo (2,2 g, 10 mmoles), el 1,2-dibromoetano (3,12 ml, 36 mmoles) y el carbonato de cesio (13,14 g, 40 mmoles) en DMF (100 ml). Se filtra la mezcla, se concentran las aguas madres con vacío y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se filtra la suspensión y el sólido es subproducto puro. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose el compuesto 38 (2 g, 80%).

Ejemplo 38a

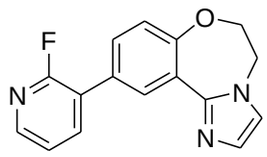
10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 38a

A una solución de la 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (9 g, 20 mmoles) en THF (40 ml) se le añade a -20°C el bromuro de etilmagnesio en éter de etilo (22 ml). Se deja calentar la mezcla a t.amb. y en una hora y media el análisis por LC-EM indica que la reacción ha

finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre NH_4Cl al 10% y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. Se purifica el bruto por cromatografía ISCO, obteniéndose el compuesto 38a. LC-EM (ESI+): m/z 265 (M+H).

Ejemplo 38b

10-(2-fluorpiridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina 38b



Al compuesto 38a (140 mg, 0,53 mmoles) en DMF (20 ml) y agua (2 ml) se le añaden el ácido 2-fluorpiridina-3-borónico (89 mg, 0,632 mmoles), el acetato potásico (207 mg, 2,11 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,0264 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante durante 5 minutos y se calienta a 100°C durante una noche. El análisis LC-EM muestra un pico del producto deseado. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc y se filtra a través de un lecho fino de Celite®. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 38b. LC-EM (ESI+): m/z 282 (M+H).

Ejemplo 38c

3-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38c

A una solución del compuesto 38b (100 mg, 0,4 mmoles) en DME (4 ml) se le añade HCl acuoso del 10% (4 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación y se calienta a 80°C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla reaccionan-

te a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 38c. LC-EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 11,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3, 1H), 7,72 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,21 (m, 1H), 7,15 – 6,86 (m, 2H), 6,29 (t, J = 6,6, 1H), 4,44 (d, J = 6,1, 4H).

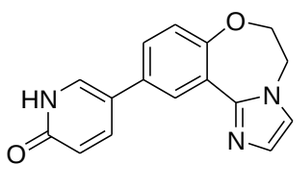
Ejemplo 38d

4-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38d

Con arreglo a los procedimientos descritos en los ejemplos 38a-c, se obtiene el compuesto 38d. LC-EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,70 (d, J = 2,5, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,45 (d, J = 6,8, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 16,9, 4,7, 2H), 6,57 – 6,36 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 11,6, 5,6, 4H).

Ejemplo 38e

5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38e



Con arreglo a los procedimientos descritos en los ejemplos 38a-c, se obtiene el compuesto 38e. LC-EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,48 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J = 10,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (d, J = 8,7, 2H), 6,46 (d, J = 9,8, 1H), 4,65 (dd, J = 24,3, 4,8, 4H).

Ejemplo 39

2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo 39

Se calienta a 80°C durante una noche una mezcla del compuesto 38 (2 g, 8 mmoles) y NIS (9,2 g, 41 mmoles) en DMF. Se diluye la mezcla con EtOAc y agua. Se filtra la suspensión espesa a través de un filtro de vidrio. Se lava el sólido con acetato de etilo, se sigue diluyendo con THF y se seca con $MgSO_4$. El análisis LC-EM indica que la solución contiene producto puro. Se lava la solución marrón con tiosulfato sódico al 10%, agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra hasta un volumen pequeño. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose el compuesto 39 (3,4 g, rendimiento = 81%).

Ejemplo 40

2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 40

Se añade por goteo a -15°C el bromuro de etil-magnesio fresco en éter de etilo (3,0 M, 1,1 ml) a una suspensión del compuesto 39 (1,1 g, 2,2 mmoles) en THF. Se agita la mezcla y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por LC-EM. Después de 1 hora, no queda material de partida, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Al final del proceso, se obtienen 0,7 g (80%) del compuesto 40.

Ejemplo 41

2-ciano-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo 41

Se mezclan el compuesto 40 (740, 2,3 mmoles) y el cianuro de cobre (537 mg, 6,9 mmoles) en DMF (8 ml). Se somete la mezcla reaccionante a irradiación con microondas de 200 vatios, a 150°C durante 40 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre amoníaco al 15% en agua y EtOAc. Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos

orgánicos, se lavan con agua y salmuera y se secan con $MgSO_4$, obteniéndose 0,46 g (rendimiento = 74%) del compuesto 41.

Ejemplo 42

2-carbamoil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo 42

Se agita durante 4 horas el compuesto 41 (0,46 g, 1,7 mmoles) con carbonato potásico (469 mg, 3,4 mmoles), agua (1,2 ml) y peróxido de hidrógeno (408 mg, 6 mmoles) en DMSO (7 ml). Se diluye la mezcla con 70 ml de agua y se extrae con EtOAc. Se lava la solución de EtOAc con agua, $Na_2S_2O_3$ al 5%, agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 42 (0,37 g).

Ejemplo 43

9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-2-carboxamida 43

Paso 1: 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol

Se agita durante 2 h o más hasta que se completa la reacción el 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 5 mmoles), una solución acuosa de etanodial al 40% (3,6 g, 24,87 mmoles) y amoníaco acuoso al 50% (2,5 g) en metanol (20 ml). Se evapora el disolvente en el rotavapor y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se filtra la mezcla para separar el precipitado. Se ajusta el pH a 5-6 por adición cuidadosa de HCl 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera y se secan con $MgSO_4$. Se purifican por cromatografía ISCO (EtOAc al 30% en DCM), obteniéndose el 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol en forma de sólido amarillo 0,9 g.

Paso 2: 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina

Se calienta a 90°C durante 12 h una mezcla del 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (0,9 g, 4 mmoles), el 1,2-dibromoetano (1,3 ml, 15 mmoles) y el carbonato de cesio (4,9 g, 15 mmoles) en DMF (20 ml). Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose la 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,8 g).

Paso 3: 9-bromo-2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina

Se agita a t.amb. durante 48 h una mezcla de la 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,8 g, 3 mmoles) y NIS (1,87 g, 8,3 mmoles) en DMF. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico al 5%, el tiosulfato sódico al 10%, agua y salmuera, se seca la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentra, formándose un residuo sólido. Se purifica por cromatografía ISCO (EtOAc al 30% en heptano), obteniéndose la 9-bromo-2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina: 1,2 g.

Paso 4: 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

Se añade por goteo a -15°C una solución 3,0 M de bromuro de etil-magnesio en éter de etilo (1,1 ml) a una suspensión de la 9-bromo-2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,1 g, 2,2 mmoles) en THF. Se agita la mezcla y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por LC-EM. Después de 1 hora, no queda material de partida, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna

flash, obteniéndose la 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidro-benzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina en forma de sólido blanco (0,7 g).

Paso 5:

Se mezclan la 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,5 g, 3,8 mmoles) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (142 mg, 0,202 mmoles), la DMF (45 ml) y el hexametildisilazano (4,34 ml, 20,6 mmoles). Se purga la solución entera con un balón de CO y se sella con el balón de CO adjunto. Se calienta el matraz con la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 h. El análisis LC-EM indica que la conversión es completa. Se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre HCl 1 N (30 ml). Se agita durante 5 min y se neutraliza con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrae tres veces con EtOAc, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura con IPA, se recogen los sólidos después de la filtración y se lavan con EtOAc. Se obtienen 734 mg (rendimiento = 62%) del compuesto 43 en forma de sólido marrón. LC-EM (ESI+): m/z 310 (M+H). RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,2, 4,2, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 1H), 4,51 – 4,36 (m, 4H).

Ejemplo 44

9-bromo-N-formil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-2-carboxamida 44

En un balón de CO se calienta a 70°C durante 2,5 h la 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina (10 g, 25,6 mmoles) en formamida (200 ml) con $Pd(dppf)Cl_2$ (0,94 g, 1,28 mmoles) y DMAP (3,13 g, 25,6 mmoles). Se enfría la mezcla a t.amb., se diluye con EtOAc y se filtra. Se seca el precipitado resultante, obteniéndose el

compuesto 44 (6,7 g, 78%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 4H). LC-EM: (ESI, m/z) = 336 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

[1-dimetilamino-et-(E)-ilideno]-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 46

A una solución del compuesto 51 (0,280 g, 0,000909 moles) en tolueno (5 ml) se le añade el dimetilacetal de la dimetilacetamida (0,405 ml, 0,00273 moles). Se agita la solución a 95°C durante 4 h. Se elimina el tolueno con vacío, obteniéndose el compuesto 46. EM (ESI+) = 377,1/379,1.

Ejemplo 47

[5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbamato de tert-butilo 47

Paso 1: 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno-2-carboxilato de metilo

Se introducen sucesivamente en un matraz seco, lleno de nitrógeno, el 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (6,000 g, 0,01534 moles), el acetato de paladio (0,1722 g, 0,0007672 moles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,8879 g, 0,001534 moles). Se añaden la trietilamina desgasificada (180 ml, 1,3 moles) y el metanol (60 ml) y se purga a fondo la mezcla reaccionante con un balón de monóxido de carbono durante unos 3 minutos. Se fijan dos balones de monóxido de carbono al matraz y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 horas. Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno, se concentra con vacío y se

carga seca en la parte superior de una columna de gel de sílice. Se purifica el bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 40-100% en hexanos y después MeOH al 5-15% en DCM), obteniéndose el 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxilato de metilo (4,242 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI+) = 323,0/325,0.

Paso 2: ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una solución del 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxilato de metilo (1,000 g, 0,003095 moles) en THF (7,50 ml) y agua (4,5 ml) se le añade el hidróxido de litio (0,2964 g, 0,01238 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante 2 h. Se acidifica la mezcla a pH = 1 con HCl 2N. Se filtra el precipitado resultante y se enjuaga con agua fría, obteniéndose el ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (860 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 309,0/311,0.

Como alternativa, a una solución del 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (10 g, 25,6 mmoles) en THF (120 ml) a -78°C se le añade el nBuLi (19,2 ml, 1,6 M en hexanos, 30,7 mmoles) a una velocidad tal que la $T_{máx}$ < -73°C. Durante la adición se decolora el color púrpura y se forma un precipitado marrón. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 20 min. Se hace burbujear el CO_2 generado a partir del hielo seco a través de la mezcla reaccionante durante 30 minutos y se pasa a través de gel de sílice secante. La temperatura sube a -55°C y se vuelve a bajar a -78°C. Se forma rápidamente un precipitado grueso durante la adición de CO_2. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante vertiéndole 20 ml de agua

(ATENCIÓN: se produce efervescencia). Se deja calentar la mezcla a t.amb. Se ajusta el pH de la mezcla a ~pH 8 con la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se lava la fase acuosa con EtOAc. Se recoge la fracción acuosa y se ajusta el pH a ~pH 4 con la adición de AcOH. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de sólido beige (4,38 g, 55%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,51-4,47 (4H, m). LC-EM: R_T = 3,67 min, $M+H^+$ = 309/311 (40%), $M+Na^+$ = 323/325 (100%). RMN-H^1 indica que el producto contiene un ~5% del ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

Paso 3: {[(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carbonilimino]-metiltiometil}-carbamato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,839 g, 0,00271 moles) y cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 1,36 ml, 0,002714 moles) en DCM (16,70 ml) se le añade 1 gota de la DMF. Se agita la solución a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se vuelve a disolver el cloruro de ácido en DCM (9,0 ml). Se añade por goteo la solución a una solución de la N-tert-butoxicarbonil-S-metilpseudotiourea (0,5164 g, 0,002714 moles) y la trietilamina (1,173 ml, 0,008414 moles) en DCM (9,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h. Se añaden el DCM y agua y se extrae la mezcla 3 x con DCM. Se añade una solución saturada de carbonato sódico y se extrae la mezcla con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas y se con-

centran. Se vuelve a disolver el producto en DCM y metanol y se filtra. Se recoge el líquido filtrado, se concentra, se introduce en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna flash (MeOH al 0-15% en DCM), obteniéndose el {[(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno-2-carbonilimino]-metiltio-metil}-carbamato de tert-butilo (658 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI+) = 481,0/483,0.

Paso 4:

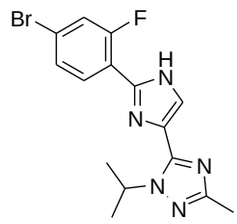
A una solución del {[(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carbonilimino]-metiltiometil}-carbamato de tert-butilo (0,658 g, 0,00137 moles) en la DMF (7,50 ml) se le añaden la N,N-diisopropil-etilamina (0,9524 ml, 0,005468 moles) y el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,2267 g, 0,002050 moles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se le añaden agua y DCM y se extrae la mezcla 3 x con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el bruto por cromatografía de columna flash (MeOH al 0-10% en DCM), obteniéndose el compuesto 47 (642 mg) en forma de sólido pegajoso ligeramente amarillo. Se emplea el material en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI+) = 489,1/491,1.

Ejemplo 48

8-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 48

A una solución del compuesto 46 (0,340 g, 0,000901 moles) en ácido acético (3,0 ml, 0,053 moles) se le añade el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,1196 g, 0,001082 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 95°C durante 3 h. Se elimina el ácido acético con vacío y se introduce el producto en forma de sólido en la parte superior de una columna

de gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna flash (MeOH al 0-10% en DCM), obteniéndose el compuesto 48 (293 mg) en forma de sólido anaranjado. EM (ESI+) = 388,1/390,1.



Como alternativa se puede obtener el compuesto 48, para ello se calienta a reflujo una mezcla del clorhidrato de la 4-bromo-2-fluor-benzamidina (5,67 g, 22,3 mmoles), el hidrogenocarbonato potásico (8,95 g, 89,4 mmoles), el THF (45 ml) y agua (10 ml) y se le añade por goteo una solución del compuesto 91 (5,5 g, 22,3 mmoles) en THF (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h y se elimina el disolvente volátil con vacío. Se filtra la suspensión resultante y se tritura el residuo en éter de dietilo caliente, obteniéndose el 5-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]-tri-azol en forma de sólido blanco mate (6,4 g, 79%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,97 (1 H, t, J = 8,30 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J = 10,68, 1,92 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,42, 1,93 Hz), 5,79 (1 H, br, m), 2,26 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Se trata una suspensión del 5-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]-triazol (2,9 g, 7,96 mmoles) en tolueno (50 ml) con carbonato de etileno (25 ml) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con DCM y se hace pasar a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con DCM y con metanol al 20% en DCM. Se reúnen las fracciones metanólicas y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón

pálido. Se tritura el sólido en éter de dietilo, obteniéndose el 2-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol en forma de sólido blanco (2,3 g, 71%). LC-EM: R_T = 2,85 min, $[M+H]^+$ = 408/410. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ = 8,16 (1 H, s), 7,67-7,20 (3 H, m), 5,83 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 3,92 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,50 (6 H, d, J = 6,65 Hz).

Se trata en porciones durante 5 min una suspensión del 2-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (2,3 g, 5,6 mmoles) en DMF (50 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60%, 247 mg, 6,2 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante por adición lenta de agua (200 ml). Se filtra el precipitado formado y se lava con agua, obteniéndose el compuesto 48 en forma de sólido blanco (1,64 g, 53%). LC-EM : R_T = 3,43 min, $[M+H]^+$ = 388/390. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ = 8,37 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,26-7,25 (2 H, m), 5,87-5,86 (1 H, m), 4,50-4,48 (2 H, m), 4,46-4,42 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,64 Hz).

Ejemplo 49

9-bromo-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 49

Paso 1: 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona

A una solución agitada de la 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (10 g, 46,5 mmoles) en metil-etil-cetona (100 ml) se le añaden el K_2CO_3 (13,5 g, 97,7 mmoles) y el 1,2-dibromoetano (20 ml, 232,5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a una temperatura de reflujo suave durante 16 h y se enfría a t.amb. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo resultante en éter de

dietilo/EtOAc (4:1, 500 ml) y se separa el precipitado sólido por filtración. Se lava el líquido filtrado con NaOH 2 N (100 ml), se seca la porción orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose la 1-[5-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-fenil]-etanona (8,07 g, 55%) que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,48 g, 37,1 mmoles) en THF (50 ml) se le añade a temperatura ambiente la [5-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-fenil]-etanona (8,07 g, 25,1 mmoles). Se calienta lentamente a reflujo la mezcla reaccionante y se mantiene en agitación durante 20 h. Se elimina el disolvente con vacío y se somete el residuo a cromatografía de columna flash (SiO_2, mezcla 4:1 de EtOAc/éter de petróleo), obteniéndose la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona en forma de aceite amarillo (4,22 g, 70%). RMN-H^1 ($CDCl_3$) δ = 2,15-2,29 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,6, 8,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Paso 2: 7-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona

Se calienta a 110°C durante 18 h la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (10,0 g, 41,5 mmoles) en el dimetilacetal de la dimetilformamida (100 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade el ciclohexano (100 ml). Se recoge el precipitado sólido resultante por filtración, se lava con ciclohexano y se seca con vacío a 40°C, obteniéndose la 7-bromo-4-[1-dimetil-amino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona en forma de cristales amarillos (8,19 g, 67%). RMN-H^1 δ = (ppm) ($CDCl_3$): 7,83 (1 H, d, J = 2,59 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, J =

8,51, 2,58 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 4,27-4,19 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,76-2,69 (2 H, m).

Paso 3:

A una suspensión de la 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona (8,19 g, 27,7 mmoles) en etanol (100 ml) se le añade a t.amb. el diclorhidrato de la hidrazina en polvo (5,81 g, 55,3 mmoles) y se agita la mezcla durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío a casi sequedad y se le añaden el alcohol isopropílico (200 ml) y agua (100 ml). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 h y se deja enfriar a t.amb. Se concentra la mezcla con vacío para eliminar el disolvente volátil y se diluye a 400 ml con agua. Se recoge el precipitado sólido resultante por filtración, se lava con agua y se seca con vacío a 40°C, obteniéndose el compuesto 49 en forma de sólido amarillo pálido (7,8 g, 106%). RMN-H¹ δ = (ppm) ($CDCl_3$): 8,27 (1 H, d, J = 2,45 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,32 (1 H, dd, J = 8,64, 2,41 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,64 Hz), 4,34-4,28 (2 H, m), 3,15-3,09 (2 H, m).

Ejemplo 50

8-bromo-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 50

Paso 1: 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona

Se calienta a 110°C durante 18 h la 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (5,0 g, 20,7 mmoles) en el dimetilacetal de la dimetilformamida (15 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade el ciclohexano (20 ml). Se recoge por filtración el precipitado sólido resultante, se lava con ciclohexano y se seca con vacío a 40°C, obteniéndose la 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-

3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona en forma de cristales amarillos (5,32 g, 86%). RMN-H¹ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,29, 1,94 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 1,91 Hz), 4,28-4,21 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,77-2,70 (2 H, m).

Paso 2:

A una suspensión de la 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona (5,32 g, 17,9 mmoles) en alcohol isopropílico (50 ml) se le añade a t.amb. el diclorhidrato de hidrazina en polvo (3,77 g, 35,9 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (20 ml), se calienta a 100°C durante 2 h y se enfría a t.amb. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío para eliminar el disolvente volátil. Se filtra la suspensión resultante, se lava el líquido filtrado con agua y se seca con vacío a 40°C, obteniéndose el compuesto 50 en forma de sólido amarillo pálido (4,28 g, 90%). RMN-H¹ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,07 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,30-7,24 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 4,24 (2 H, dd, J = 5,63, 4,50 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 5,09 Hz).

Ejemplo 51

amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 51

A una solución del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (8,27 g, 26,7 mmoles), el EDCI (6,66 g, 34,8 mmoles), el HOBt (4,69 g, 34,8 mmoles) y el cloruro amónico (4,29 g, 80,2 mmoles) en DMF (80 ml) se le añade la TEA (7,49 ml, 53,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se tritura el residuo con agua (250 ml). Se recoge por filtración el producto precipi-

tado y se seca con vacío a 45°C durante 16 h, obteniéndose la amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azuleno-2-carboxílico en forma de sólido de color de cuero (7,67 g, 93%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) 8,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,42 (1H, ancha s) δ = 7,32 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,15 (1H, ancha s), 4,50-4,46 (4H, m). LC-EM: R_T = 3,07 min, $M+H^+$ = 308/310. El análisis por RMN-H^1 indica que el producto contiene un 5% de la amida del ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azuleno-2-carboxílico.

Como alternativa, se desgasifica por completo con N_2 una solución del 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (10,00 g, 0,02558 moles) en la DMF (250 ml). Se añade el cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio(II) (0,807 g, 0,00115 moles) y el hexametildisilazano (21,58 ml, 0,1023 moles). Se hace burbujear CO a través de la solución durante 2 minutos y se sella con un balón de CO adjunto. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 2,5 horas. Se le añaden el DCM y una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 4 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se añade una pequeña cantidad de isopropanol y se tritura la mezcla durante una noche. Se filtra la mezcla, obteniéndose 5,97 g (rendimiento = 76%) del compuesto 51 en forma de polvo fino marrón. EM (ESI+) = 308,0/310,0.

Ejemplo 52

8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 52

Paso 1: 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una suspensión del compuesto 51 (7,67 g, 24,9 mmoles) en dioxano (150 ml) se le añade la DMF-DMA (9,92 ml, 74,7 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Durante la reacción se disuelven los sólidos, formándose una solución marrón. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se tritura el residuo sólido con éter de dietilo (~150 ml). Se recoge el producto por filtración y se seca con vacío a 45°C durante 3 h, obteniéndose la 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de sólido de color de cuero (8,52 g, 94%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,56 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,51-4,46 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,08 (3H, s). El análisis por RMN-H^1 indica que el producto contiene el 5% de la 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

Ejemplo 53

1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tributil-estanilo)-1H-imidazol 53a y 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-5-(tributilestanilo)-1H-imidazol 53b

Se añade por goteo a 0°C el cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl-LiCl, 4,3 ml de 1,3 M) en THF a una solución del 4-yodo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol (1,50 g, 4,66 mmoles, mezcla de regioisómeros) en THF (20 ml, 0,3 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora. Se le añade el cloruro de tributil-estaño (1,64 ml, 6,05 mmoles), se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante en el rotavapor, se trata con agua, se diluye con DCM y se filtra a través de Celite®. Se extrae la fase acuosa y se purifica la

fase orgánica concentrada en bruto por cromatografía de columna flash con acetato de etilo al 50-100% en hexanos. El análisis por RMN indica una proporción 2:1 del compuesto 53a y el 53b (tomada de referencias bibliográficas de sustituciones de imidazoles similares). No se separan los regioisómeros.

Ejemplo 54

1-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol y 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 54

A una suspensión del 4-bromo-1H-imidazol (1,0 g, 6,8 mmoles) y el óxido de isobutileno (0,665 ml, 7,48 mmoles) en metanol (0,331 ml, 8,16 mmoles) se le añade el carbonato de cesio (0,63 g, 1,9 mmoles). En un matraz sellado se calienta cuidadosamente la mezcla reaccionante a 110°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter de dietilo y se lava 2 veces con agua. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido blanco que se purifica por cromatografía de columna flash con EtOAc al 100%, obteniéndose dos compuestos intermedios diferentes. El regioisómero mayor es el 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,8 g, rendimiento = 54%, M+1 220) mientras que el regioisómero menor es el 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,32 g, rendimiento = 21%, M+1 220).

Ejemplo 55

N,N-dietil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina 55

A una solución del 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (250 mg, 1,29 mmoles) y el hidruro sódico (61,8 mg, 2,58 mmoles) en THF se le añade a 0°C la 2-

bromo-N,N-dietiletanamina (558 mg, 2,58 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se hace el seguimiento por LC-EM. Después de 90 minutos todavía no se ha iniciado la reacción, se añade el yoduro potásico (1,71 g, 10,3 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con un volumen grande de EtOAc y agua y se reparte. Se lava la fase orgánica que contiene el producto con salmuera y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite espeso transparente, que el análisis por LC-EM confirma que es la N,N-dietil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina de una pureza del 100% (340 mg, rendimiento = 90%, M+1 = 294,2).

Ejemplo 56

1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(trimetilestanilo)-1H-imidazol 56

Paso 1: 2,4,5-triyodo-1H-imidazol

A una mezcla del 1H-imidazol (50 g, 0,73 moles) en DMF (200 ml) se le añade en porciones la NIS (328 g, 1,46 moles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de Na_2CO_3, se filtra, se lava el residuo con agua y se seca, obteniéndose 150 g del 2,4,5-triyodo-1H-imidazol (rendimiento = 46%).

Paso 2: 4-yodo-1H-imidazol

Se hace reaccionar el 2,4,5-triyodo-1H-imidazol con Na_2SO_3 en DMF (250 ml) y se agita en atmósfera de N_2 a 110°C durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra el líquido filtrado, se vierte sobre agua, se extrae con EtOAc, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4, se concentra y se purifica a través de una columna de

gel de sílice, obteniéndose el 4-yodo-1H-imidazol (rendimiento = 55%). LC-EM: m/z= 195 [$M+H^+$].

Paso 3: 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

Se agita a 120°C por irradiación de microondas durante 20 min una mezcla del 4-yodo-1H-imidazol y el Cs_2CO_3 en 2,2-dimetil-oxirano. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica, obteniéndose el 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (rendimiento = 71%). LC-EM: m/z= 266 [$M+H^+$] RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 7,36 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Paso 4: 1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metil-propil)-4-yodo-1H-imidazol

Se disuelve el 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol en DCM y se le añade por goteo a 0°C la lutidina. Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y se le añade por goteo el triflato de tert-butildimetilsililo (TBSOTf). Se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante aprox. una hora, se trata con ácido acético del 30%, se extrae con EtOAc, se seca y se concentra, obteniéndose el 1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-1H-imidazol (rendimiento = 74%). LC-EM: m/z= 381[$M+H^+$].

Paso 5:

A una mezcla del 1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-1H-imidazol en DCM se le añade a -78°C el bromuro de etilmagnesio. Se deja aumentar lentamente la temperatura de la mezcla hasta 10°C y se enfría otra vez. Se añade por goteo a -78°C el cloruro de trimetil-estaño. Después de la adición, se deja aumentar lentamente la temperatura hasta t.amb. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro

y se concentra, obteniéndose el compuesto 56 (rendimiento = 74%). LC-EM: m/z= 419 [M+H$^+$]. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 7,63 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 1,22 - 1,19 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,27 (s, 6 H), 0,02 (s, 6 H).

Ejemplo 57

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 57

Paso 1: 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

Se añade el yoduro de isopropilo (165 µl, 1,65 mmoles) a una mezcla de 417 mg (1,21 mmoles) del compuesto 34 y carbonato de cesio (538 mg, 1,65 mmoles) en 3 ml de DMF. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas, se mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua y salmuera, se seca con MgSO4, se concentra y se purifica a través de una columna de gel de sílice de 4 g, eluyendo con metanol al 4-5% en DCM, obteniéndose 210 mg de la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina. EM = 387,1.

Paso 2:

Se purga a fondo con nitrógeno un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética que contiene una solución de la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]-oxazepina (1,00 g, 0,00258 moles) y acetato potásico (0,758 g, 0,00773 moles) en DMSO (8,5 ml, 0,12 moles). Se añade el éster boronato del bispinacol (0,719 g, 0,00283 moles) y el complejo (1:1) de [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (0,210 g, 0,258 mmoles)

y se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera inerte a 85°C. Se hace el seguimiento de la reacción por LC-EM, que finaliza después de 6 h. Se reparte la mezcla entre agua y DCM y se extrae la mezcla 3 x con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se introduce todo el material en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna flash (MeOH al 0-10% en DCM y después EtOAC al 100%), obteniéndose el compuesto 57 (488 mg) en forma de sólido beige. EM (ESI+) = 436,2.

Ejemplo 58

9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 58

Se sintetiza el 9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno de modo similar al 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno a partir del compuesto 49 (450 mg, 1,7 mmoles) y el 5-cloro-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol (369 mg, 2,55 mmoles), obteniéndose el compuesto 58 en forma de sólido blanco (375 mg, 59%). LC-EM R_T = 5,05 min, $M+H^+$ = 374/376.

Ejemplo 59

9-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 59

Se sintetiza el compuesto 59 de modo similar al 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno a partir del 5-cloro-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (1,33 g, 6,16 mmoles) y el compuesto 49 (1,36 g, 5,13 mmoles), se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 35% en ciclohexano),

obteniéndose el compuesto 59 (1,42 g, 62%). LC-EM R_T = 4,80 $M+H^+$ = 444/446.

Ejemplo 60

9-bromo-2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 60

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol, se hace reaccionar el clorhidrato de la 2,4-diclorofenilo-hidrazina con la formamida, obteniéndose el 1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido blanco mate. RMN-H¹ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 8,54 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,61-7,54 (2 H, m), 7,46-7,39 (2 H, m).

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 5-cloro-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol, se hace reaccionar el 1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol con el n-butil-litio y el hexacloroetano, obteniéndose el 5-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido blanco. RMN-H¹ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,05 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,55-7,48 (1 H, m), 7,46-7,43 (2 H, m).

Se sintetiza el compuesto 60 de modo similar al 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-di-aza-benzo[e]azuleno a partir del 5-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (2,25 g, 10,5 mmoles) y el 49 (1,9 g, 7 mmoles), se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de DCM del 0 al 60% (+ 10 % de EtOAc) en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 60 (1,3 g, 33%). LC-EM R_T = 4,82; $M+H^+$ = 442/444.

Ejemplo 61

9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno 61

Paso 1: 4-bromo-1-but-3-iniloxi-2-nitro-benceno 61-1

Se calienta con tamices moleculares de 4Å durante 43 h una mezcla del 4-bromo-1-fluor-2-nitrobenceno (20,0 g, 90 mmoles), el 3-butin-1-ol (7,0 g, 99,8 mmoles) y el carbonato potásico (13,8 g, 99,8 mmoles) en DMF seca (20 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con agua a unos 500 ml y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 5 al 10% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 61-1 en forma de sólido amarillo (17,35 g, 71%). El análisis por RMN indica una impureza (19%) que no se separa en esta etapa. LC-EM: R_T = 4,41 min, $[M+Na]^+$ = 292/294.

Paso 2: 5-bromo-2-but-3-iniloxi-fenilamina 61-2

Se calienta a aprox. 50°C el 4-bromo-1-but-3-iniloxi-2-nitro-benceno (pureza del 82%, 4,22 g, 12,5 mmoles) en una mezcla de IMS (40 ml) y ácido acético glacial (2 ml) hasta que se forma una solución. Se le añaden polvo de hierro (5,05 g, 89,8 mmoles) y cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,56 g, 1,56 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 18 h. Se filtra la mezcla enfriada a través de Celite® y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 10 al 20% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 61-2 en forma de aceite anaranjado (2,68 g, 89%). LC-EM: R_T = 4,10 min, $M+H^+$ = 240/242.

Paso 3: cloro-(5-bromo-2-but-3-iniloxifenilhidrazono)-acetato de etilo 61-3

Se agitan el 2-cloro-3-oxo-butirato de etilo (1,94 g, 11,2 mmoles) y el acetato sódico (1,45 g, 17,8 mmoles) en IMS (100 ml), formándose una solución transparente que se enfría a 0°C. Por separado, se enfría a 0°C la 5-bromo-2-but-3-iniloxi-fenilamina (2,68 g, 11,2 mmoles) en ácido clorhídrico 6 M (6,8 ml) y se le añade por goteo con agitación una solución de nitrito sódico (0,77 g, 11,2 mmoles) en agua (11,2 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se añade la solución ácida acuosa a la solución de IMS y se lava con un poco de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de 1 h a 0-5°C, se diluye la mezcla con agua y se extrae varias veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto 61-3 en forma de sólido marrón pálido (3,96 g, 95%). LC-EM: R_T = 4,97 min, $[M+Na]^+$ = 395/397/399.

Paso 4: 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-2-carboxilato de etilo 61-4

Se calienta a reflujo suave (120°C) durante 54 h una mezcla del cloro-(5-bromo-2-but-3-iniloxifenilhidrazono)-acetato de etilo (3,28 g, 8,78 mmoles) y TEA (12,2 ml, 88 mmoles) en tolueno seco (900 ml). Se filtra la mezcla enfriada, se lava el residuo con EtOAc y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 10 al 15% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 61-4 en forma de sólido amarillo (2,52 g, 85%). LC-EM: R_T = 4,52 min, $M+H^+$ = 337/339, $[M+Na]^+$ = 359/361.

Paso 5: amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 61-5

Se calienta en una bomba de presión a aproximadamente 120°C (temperatura externa) durante 30 h el 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxilato de etilo (1,51 g, 4,48 mmoles) en una solución de amoníaco 2 M en metanol (70 ml) y se deja enfriar. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 61-5 en forma de sólido amarillo pálido (1,11 g, 80%). LC-EM: R_T = 4,00 min, $M+H^+$ = 308/310, $[M+Na]^+$ = 330/332.

Paso 6: 1-dimetilaminometilidenoamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 61-6

Se calienta a 100°C durante 2 h una mezcla de la amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-2-carboxílico (1,11 g, 3,60 mmoles) y el dimetilacetal de la dimetilformamida (1,44 ml,10,8 mmoles) en 1,4-dioxano seco (25 ml) y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 61-6 en forma de sólido amarillo (1,27 g, 97%). LC-EM: R_T = 3,27 min, $M+H^+$ = 363/365.

Paso 7:

Se calienta a 110°C durante 6,5 h una mezcla de la 1-dimetilaminometilidenoamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,27 g, 3,5 mmoles), el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,48 g, 4,37 mmoles) y ácido acético glacial (6 ml), se enfría y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo resultante en bicarbonato sódico acuoso y DCM y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa varias veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con

vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 30 al 70% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 61 (0,99 g, 76%). LC-EM: R_T = 5,07 min, $M+H^+$ = 374/376. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,07 (1 H, d, J = 2,41 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,63, 2,43 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,73-5,65 (1 H, m), 4,53 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 3,18 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,62 Hz).

Ejemplo 62

9-bromo-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno 62

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 61, se hace reaccionar la 1-di-metilaminometilidenoamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con la trifluoretil-hidrazina (acuosa, del 70%), obteniéndose el compuesto 62 en forma de sólido blanco. LC-EM R_T = 4,49 min, $M+H^+$ = 414/416.

Ejemplo 63

clorhidrato del 8-azetidin-3-il-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 63

Paso 1: 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc 63-1

En un matraz sellado se introducen polvo de cinc (276 mg, 4,22 mmoles) y el agente filtrante Celpure P65 (60 mg) y se calienta la mezcla con vacío a 300°C durante 10 min. Se purga el matraz con argón y se deja enfriar a t.amb. A la mezcla se le añade la DMA (2,4 ml), se le añade por goteo una mezcla del clorotrimetilsilano (TMSCl) y el 1,2-dibromoetano (84 µl, 7:5 v:v), provocando una ligera reacción exotérmica y una pequeña efervescencia. Se deja en reposo la mezcla reac-

cionante a t.amb. durante 15 minutos y se le añade por goteo el 3-yodo-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,96 g, 3,38 mmoles) en forma de solución en DMA (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h y se filtra, obteniéndose el compuesto 63-1 en forma de solución incolora en DMA.

Paso 2: 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 63-2

Se desgasifica purgando con vacío y haciendo burbujear argón a través de la mezcla (3 x) a una solución del 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (1 g, 2,25 mmoles), el complejo del [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con DCM (183 mg, 0,22 mmoles) y el yoduro de cobre (I) (56 mg, 0,29 mmoles) en DMA (10 ml). A la mezcla de color rojo oscuro se le añade el 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc (1,17 g, 3,38 mmoles) como una solución en DMA (4,4 ml) y se calienta la mezcla a 85°C durante 2 h. Durante la reacción, la mezcla vira al verde, anaranjado pálido y finalmente al negro. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y se filtra la mezcla a través de Celite®. Se separa la porción orgánica del líquido filtrado y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 20 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 63-2 en forma de aceite amarillo (1,1 g, 94%). LC-EM: R_T = 4,81 min, $M+H^+$ = 521 (100%), $M+H^+-O^tBu$ = 465 (60%), $M+H^+$-Boc = 421 (20%).

Paso 3:

Se disuelve el 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 2,11 mmoles) en ácido clorhídrico en dioxano (10 ml, 4 N) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Después de unos 5 min se forma un precipitado blanco grueso. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto 63 en forma de sólido amarillo (1,0 g, 100%). LC-EM: R_T = 3,00 min, $M+H^+$ = 421.

Ejemplo 64

clorhidrato del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno 64

Paso 1: 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno y el 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc. LC-EM: R_T = 4,85 min, $M+H^+$ = 451 (40%), $M+H^+-O^tBu$ = 395 (100%), $M+H^+$-Boc = 351 (10%).

Paso 2:

Se obtiene el compuesto 64 de modo similar al compuesto 63 a partir del 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-

azetidina-1-carboxilato de tert-butilo. LC-EM: R_T = 2,86 min, $M+H^+$ = 351 (20%), $M+H^+-{}^iPr$ = 308 (100%).

Ejemplo 65

clorhidrato del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno 65

Paso 1: 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del compuesto 52 y el 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc. LC-EM: R_T = 4,61 min, $M+H^+$ = 451.

Paso 2:

Se obtiene el compuesto 65 de modo similar al compuesto 63 a partir del 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo. LC-EM: R_T = 2,44 min, $M+H^+$ = 351.

Ejemplo 66

sal trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 66

Paso 1: 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 66-1

Se obtiene el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del compuesto 52 (3,0 g, 8,0 mmoles) y el 4-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc (12 mmoles) (se obtiene de modo similar al 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc), obteniéndose el compuesto 66-1 (1,2 g, 31%). LC-EM: R_T = 5,06 min, $M+H^+$ = 479.

Paso 2:

A una solución del 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,2 g, 2,51 mmoles) en DCM (12 ml) se le añade el TFA (8 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se tritura el residuo en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 66 en forma de sólido gris (1,34 g, 100%). LC-EM: R_T = 2,88 min, $M+H^+$ = 379.

Como alternativa se puede obtener el clorhidrato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno mezclando el compuesto 52 (2,1 g, 5,4 mmoles), el 3,6-di-hidro-2H-piridina-1-N-Boc-4-boronato de pinacol (2,59 g, 8,3 mmoles) y el carbonato potásico (1,92 g, 13,9 mmoles) con DMF (13 ml) y purgando con argón. Se añade el $PdCl_2$dppf.DCM (310 mg, 0,42 mmoles), se repite la purga y se calienta la mezcla a 80°C durante 18 h.

Después de enfriar se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite®, se lava con EtOAc y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua, se separa la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 2% en acetato de etilo), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (2,56 g, 96%). LC-EM R_T = 4,79 min, $[M+H]^+$= 477. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ = 8,45 (1 H, d, J = 8,46 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,19 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 6,15 (1 H, s), 6,04-5,96 (1 H, m), 4,51-4,43 (4 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 3,68 Hz), 3,64 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,52 (2 H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,49 (9 H, s).

Se trata el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo con ácido clorhídrico, obteniéndose el clorhidrato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno. RMN-H¹ 400 MHz (DMSO-d_6) δ = 9,08 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,80 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,85 (1 H, m), 4,53 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J = 12,46 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ejemplo 67

clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 67

Paso 1: 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo 67-1

Se sintetiza el 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del compuesto 59 (1,55 mg, 1,13 mmoles), obteniéndose el compuesto 67-1 en forma de goma incolora (1,47 g, 77%). LC-EM R_T = 5,01 min, $M+H^+$ = 547.

Paso 2:

Se sintetiza el clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno de modo similar al 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno a partir del 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (2,06 g, 3,77 mmoles), obteniéndose el compuesto 67 en forma de sólido blanco (1,15 g, 62%). LC-EM R_T = 3,04 min, $M+H^+$ = 449.

Ejemplo 68

clorhidrato del (4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-9-il}-piperidin-4-il)-metanol 68

Paso 1: 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo 68-1

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de la diciclohexilamina (291 µl, 1,463 mmoles) en tolueno anhidro (3 ml) se le añade por goteo a t.amb. el n-butil-litio 2,5 M en hexanos (563 µl, 1,575 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a t.amb. durante 10 min, se le añade por goteo a t.amb. el N-Boc-piperidina-4-carboxilato de etilo (305 µl, 1,24 mmoles) y se agita la mezcla durante 30 min. En atmósfera de nitrógeno, se añade la mezcla a t.amb. al 9-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (500 mg, 1,13 mmoles), di(dibencilidenoacetona)-paladio (35 mg, 0,06 mmoles), tetrafluorborato de tri-tert-butilfosfonio (17,4 mg, 0,06 mmoles) y se calienta a 100°C. Después de calentar durante 17 h se deja enfriar la mezcla a t.amb. y se somete a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 50% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 68-1 (200 mg, 29%). LC-EM R_T = 4,93 min, $M+H^+$ = 621.

Paso 2:

En atmósfera de nitrógeno, a una solución del 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (200 mg, 0,323 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se le añade por goteo a 0°C el hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (485 µl, 0,485 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 15 min y se deja calentar a t.amb. Después de 60 min se añade más hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (485 µl, 0,485 mmoles) y se continúa la agitación. Después de 2 h se enfría la mezcla a 0°C y se trata con cuidado con una solución saturada de NH_4Cl. Se extrae la mezcla con DCM, se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se eliminan los disolventes con vacío. Se

disuelve el residuo resultante en DCM (10 ml) y se trata a t.amb. con HCl 4 N en dioxano (2 ml). Después de agitar durante 5 h se elimina el disolvente con vacío, se tritura el sólido con éter de dietilo y se recoge por filtración, obteniéndose el compuesto 68 (97 mg, 58%). LC-EM R_T = 2,84 min, $M+H^+$ = 479.

Ejemplo 69

2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído 69

Paso 1: 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxilato de metilo

Se desgasifica una suspensión del compuesto 62 (2,18 g, 5,28 mmoles), el hexacarbonilo de molibdeno (696 mg, 2,64 mmoles), el trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)-bencil]dipaladio (II) (240 mg, 0,24 mmoles), el tetrafluorborato de tri-tert-butil-fosfonio (156 mg, 0,52 mmoles) y el DBU (792 µl, 5,28 mmoles) en metanol (15 ml) y el dioxano (15 ml) y se calienta a 150°C por irradiación con microondas durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (20 ml), se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 30 al 60% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,02 g, 49%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,69 (1 H, d, J = 2,12 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 8,48, 2,12 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,50 Hz), 6,94 (1 H, s), 5,57 (2 H, dd, J = 16,24, 8,12 Hz), 4,62-4,56 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,29-3,23 (2 H, m).

Paso 2: ácido 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico

A una solución del 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-9-carboxilato de metilo (553 mg, 1,4 mmoles) en dioxano (12,5 ml) y agua (12,5 ml) se le añade el hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío para eliminar el dioxano y se acidifica la solución resultante a pH 1 por adición de HCl (12 N). Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca con vacío a 40°C, obteniéndose el compuesto epigrafiado (519 mg, 98%). LC-EM: R_T = 4,04 min, $M+H^+$ = 380.

Paso 3: {2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-metanol

A una solución del 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-9-carboxilato de metilo (393 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añade a -70°C el DIBAL (3 ml, solución 1 M en tolueno, 3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con metanol (5 ml) y con una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (3 × 20 ml), se reúnen las fracciones orgánicas, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (370 mg, 100%).

Paso 4:

A una solución del {2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-

azulen-9-il}-metanol (370 mg, 1 mmol) en DCM (20 ml) se le añade el peryodinano de Dess-Martin (467 mg, 1,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (20 ml) y se lava la solución con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M). Se separa la fase orgánica, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 90% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 69 en forma de sólido blanco (253 mg, 70%). LC-EM: R_T = 4,10 min, $M+H^+$ = 364.

Ejemplo 70

ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico 70

Paso 1: 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxilato de metilo

Se sintetiza el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxilato de metilo de modo similar al 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-9-carboxilato de metilo a partir del compuesto 61 (0,99 g, 2,65 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (20 ml), se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 50 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,32 g, 34%). LC-EM: R_T = 4,73 min, $M+H^+$ = 354.

Paso 2: [2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-metanol

Se sintetiza el [2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-

metanol de modo similar al {2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-il}-metanol a partir del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,42 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado (360 mg, 78%). LC-EM: R_T = 3,81 min, $M+H^+$ = 326.

Paso 3: 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído

Se obtiene el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído de modo similar al 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído a partir del [2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-metanol (360 mg, 1,11 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (20 ml) y se lava la solución con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M). Se separa la fase orgánica, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, EtOAc al 100%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (410 mg, 114%). LC-EM: R_T = 4,15, $M+H^+$ = 324.

Paso 4:

Se obtiene el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico de modo similar al ácido 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico a partir del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno-9-carboxilato de metilo (720 mg, 2,04 mmoles). Se

concentra la mezcla reaccionante con vacío para eliminar el dioxano y se acidifica la solución resultante a pH 1 por adición de HCl (12 N). Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca con vacío a 50°C, obteniéndose el compuesto 70 (584 mg, 84%). LC-EM: R_T = 4,61 min, $M+H^+$ = 340.

Ejemplo 72

ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico 72

Paso 1: 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo

A una solución del 1-(2-clorofenil)-1H-imidazol (0,133 g, 0,743 mmoles) en THF (5,43 ml, 66,9 mmoles) se le añade por goteo a -78°C el n-butil-litio 1,60 M en hexano (0,464 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h y se le añade el dicloruro de cinc 0,50 M en THF (1,48 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min y se le añaden el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (0,0780 g, 0,0675 mmoles) y una solución del 2-yodo-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,675 mmoles) en 2 ml de THF. Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, se trata con otros 2,2 ml de dicloruro de cinc 0,50 M en THF y se mantiene a reflujo durante 3 h más. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con una solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía, el 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxilato de metilo. EM = (ESI+) = 421,2.

Paso 2:

A una solución del 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,238 mmoles) en THF (5,56 ml, 68,5 mmoles) y agua (5,56 ml, 308 mmoles) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (0,0399 g, 0,950 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1 M y se extrae con DCM (3 X). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 72. EM = (ESI+) = 407,2.

Ejemplo 74

10-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 74

Paso 1: 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-2-carbaldehído

Se formila la 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina, obteniéndose el 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carbaldehído. Rendimiento = 84%. EM = 293,1.

Paso 2:

Se condensa el 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carbaldehído con etanodial en presencia de amoníaco, obteniéndose el compuesto 74. Rendimiento = 37%. EM = 331,0.

Ejemplo 82

1-(2-bromoetoxi)-2-nitrobenceno 82

En un matraz de 500 ml con un condensador de reflujo, al 2-nitrofenol (25,0 g, 0,180 moles) en hidróxido sódico (14,4 g, 359 mmoles) y agua (6,0 ml, 330 mmoles) se le añade a 107°C el 1,2-dibromoetano (61,9 ml, 719 mmoles) y se ca-

lienta el matraz a 107°C durante tres días (esquema 18). Se extrae dos veces el producto con 100 ml de DCM, se lava con NaOH 2 M y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc, obteniéndose el bromuro 82 en un rendimiento del 63%. RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,83 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), con arreglo a: WO 2002/076926.

Ejemplo 83

3-(2-nitrofenoxi)propanonitrilo 83

Al cianuro sódico (0,398 g, 8,13 mmoles) en DMSO (29,0 ml, 409 mmoles) se le añade a 45°C en una porción el bromuro 82 (2,00 g, 8,13 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 h (esquema 18). Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran. Se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc, obteniéndose el nitrilo 83 en un rendimiento del 43%. RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), con arreglo a Vitale y col., Anales de la Asociación Química Argentina 82(1), 19-23, 1994.

Ejemplo 84

3-(2-aminofenoxi)propanonitrilo 84

En un matraz de 50 ml equipado con varilla de agitación y en atmósfera de nitrógeno se introducen el paladio (0,00748 g, 0,0702 mmoles), el acetato de etilo (11,7 g, 133 mmoles) y después el nitrilo 83 (0,675 g, 3,51 mmoles) (esquema 18). Se equipa el matraz con un balón que contiene hidrógeno y se

cierra la entrada de nitrógeno. Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente durante 4 horas, se filtra a través de Celite® y se lava con EtOAc. El producto 84 no requiere más purificación, rendimiento = 98%. RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,74 – 6,62 (m, 3H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,74 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H). LR-EM m/z calculado para el $C_9H_{10}N_2O$ = 162,07931, hallado = 163,1 [M+1].

Ejemplo 85

2-cloro-2-(2-(2-(2-cianoetoxi)fenil)hidrazono)acetato de (E/Z)-metilo 85

Agitando vigorosamente a 0°C, a la anilina 84 (1,65 g, 10,2 mmoles) en ácido acético (6,80 ml, 120 mmoles) se le añaden el cloruro de hidrógeno 2 M en agua (13,59 ml) y el nitrito sódico (1,0290 g, 14,914 mmoles) (esquema 18). Después de 20 minutos, se añade por goteo con una jeringuilla el 2-cloroacetoacetato de metilo (1,5317 g, 10,173 mmoles) y se calienta la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se extrae dos veces la fase orgánica con 100 ml de éter de dietilo, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se utiliza el producto en bruto 85 para el paso siguiente. LR-EM m/z calculado para el $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$ = 281,05672, hallado = 282,1 [M+1].

Ejemplo 86

4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-2-carboxilato de metilo 86

En un matraz de 200 ml y en atmósfera de nitrógeno se introducen la clorohidrazona 85 (2,87 g, 10,2 mmoles), el 1,4-dioxano (100 ml) y el carbonato de plata (4,22 g, 15,3 mmoles) (esquema 18). Se equipa el matraz con un condensador de reflujo y se envuelve en una lámina de estaño (para mante-

nerlo en la oscuridad). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo agitando durante 4 horas. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el éster 86 en un rendimiento del 7% en dos pasos. RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,19 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LR-EM m/z calculado para el $C_{12}H_{11}N_3O_3$ = 245,08004, hallado = 246,1 [M+1].

Ejemplo 87

4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-2-carboxamida 87

Se disuelve el éster 86 (0,166 g, 0,677 mmoles) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:H_2O (31,2 ml), se trata con hidróxido de litio acuoso 4 N (1,32 ml) y se agita la mezcla a 25°C durante 30 min (esquema 18). Se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso 1 N (20 ml) y se extrae la solución tres veces con 20 ml de EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido 4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-2-carboxílico en bruto que se utiliza en el paso siguiente. LR-EM m/z calculado para el $C_{12}H_9N_3O_3$ = 231,06439, hallado = 232,1 [M+1].

Al ácido carboxílico en bruto 87 (0,177 g) en N,N-dimetilformamida (1,55 ml, 20,0 mmoles) se le añaden el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,761 g, 2,00 mmoles) y el 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (0,339 g, 2,00 mmoles) (esquema 18). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante y se le añade el cloruro amónico (0,285 g, 5,34 mmoles). Pasados 10 minutos se le aña-

de la N,N-diisopropiletilamina (0,465 ml, 2,67 mmoles). Después de 3 horas se lleva la mezcla reaccionante a sequedad. Mediante la HPLC preparativa (acetonitrilo / agua) se obtiene la amida 87 (0,0485 gramos, 31% en dos pasos). RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,0 Hz, 2H). LR-EM m/z calculado para el $C_{12}H_{10}N_4O_2$ = 230,08038, hallado = 231,08 [M+1].

Ejemplo 89

5-(9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamato de tert-butilo 89

Paso 1:

En un matraz de fondo redondo se reúnen el 4-fluor-2-hidroxibenzaldehído (1,918 g, 0,01369 moles), el etanodial (1,884 ml, 0,04107 moles), el hidróxido amónico 14,8 M en agua (14 ml, 0,21 moles) y el metanol (34 ml, 0,84 moles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se concentra con vacío y se disuelve el sólido en bruto en HCl 1 M hasta que el pH sea de ~8 según indica el papel de pH. Se extrae el producto con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío otra vez. Se purifica por cromatografía flash en una columna ISCO en acetato de etilo del 0 al 50% en heptanos y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-fluor-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (0,92 g, rendimiento = 37,7%).

Paso 2:

Se disuelve el 5-fluor-2-(1H-imidazol-2-il)-fenol (0,90 g, 5,0 mmoles) en la N,N-dimetilformamida (40 ml, 500 mmo-

les). Se le añaden el carbonato de cesio (6,6 g, 20 mmoles) y después el 1,2-dibromoetano (1,7 ml, 20 mmoles) y se calienta a 90°C montando una columna de condensación Vigreux durante 3 horas. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se acidifica la fase acuosa a pH ~5 con HCl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran con vacío, se purifican por cromatografía flash en una columna ISCO en EtOAc del 0 al 50% en hexanos y se concentra con vacío, obteniéndose la 9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,69 g, rendimiento = 67%).

Paso 3:

En un matraz de fondo redondo se introducen la 9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,69 g, 3,4 mmoles), la NIS (2,83 g, 12,6 mmoles) y la DMF y se mantienen en agitación durante cuatro días. Se diluyen con acetato de etilo y se reparten entre bicarbonato sódico saturado y agua (50/50). Se extrae la fase acuosa una vez más con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash en una columna ISCO con EtOAc al 0-40% en hexanos, obteniéndose la 9-fluor-2,3-diyodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina (1,25 g, rendimiento = 81%).

Paso 4:

Se disuelve la 9-fluor-2,3-diyodo-5,6-dihidro-benzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,24 g, 2,74 mmoles) en THF (25 ml, 310 mmoles) y se enfría a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añade el bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter (1,37 ml), se deja calentar la mezcla reaccionante a -40°C y se agita durante 4 horas. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se diluye con 100 ml de una solución saturada

de cloruro amónico y se extrae con EtOAc. Se seca con sulfato magnésico, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash en una columna ISCO con EtOAc al 0-40% en hexanos, obteniéndose la 9-fluor-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina (0,794 g, rendimiento = 88%).

Paso 5:

Se purga a fondo con nitrógeno un matraz de fondo redondo que contiene la 9-fluor-2-yodo-5,6-dihidro-benzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,794 g, 2,40 mmoles). Se le añaden sucesivamente el acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (139 mg, 0,24 mmoles) y se continúa la purga. Se añaden el metanol (10 ml, 200 mmoles) y la TEA (30 ml, 200 mmoles) purgada con nitrógeno y se purga la mezcla reaccionante con monóxido de carbono durante 5 minutos. Se conectan los dos balones de monóxido de carbono y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 4,5 horas. Se confirma la formación completa del éster de metilo por análisis LC-EM. Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno y se concentra con vacío. Se purifica el éster por cromatografía de columna flash en una columna ISCO con EtOAc del 0 al 50% en heptano y se concentra con vacío. Se disuelve el éster en THF (20 ml, 200 mmoles), se le añade el hidróxido de litio 1 M (7,22 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante tres días. La hidrólisis completa se confirma por LC-EM. Se ajusta el pH a ~5 con HCl 1 M y se extrae el producto con DCM y metanol al 5%, obteniéndose el ácido 9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2-carboxílico (0,386 g, rendimiento = 64,6%).

Paso 6:

Se suspende el ácido 9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico (0,65 g, 2,6 mmo-

les) en diclorometano (15 ml, 230 mmoles), se le añade el cloruro de oxalilo 2,0 M en DCM (2,0 ml) y después la DMF (81 µl) y dado que la mezcla reaccionante todavía no se ha disuelto se le añade tolueno (15 ml, 140 mmoles) y se calienta la mezcla con un calentador de tipo cañón hasta que se disuelva aprox. la mitad. Se mantiene en agitación durante 30 minutos y se concentra con vacío para obtener el cloruro de ácido. Este se disuelve en 20 ml de DCM y se le añade el compuesto intermedio (0,50 g, 2,6 mmoles) y la TEA (1,1 ml, 7,8 mmoles) en DCM (50 ml, 800 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 horas y es prácticamente completa según el análisis LC-EM. Se le añade agua y se extrae con DCM 3 X. Se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash en una columna ISCO con acetato de etilo del 0 al 50% en heptano, obteniéndose el compuesto intermedio aciltiourea (0,20 g, rendimiento = 18%).

Paso 7:

Se disuelve el compuesto intermedio aciltiourea (200 mg, 0,4 mmoles) en la DMF (10 ml, 100 mmoles), se le añade la N,N-diisopropilamina (0,29 ml, 1,662 mmoles) y después el clorhidrato de la isopropilhidrazina (68,92 mg, 0,62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. La reacción es completa según se confirma por el análisis LC-EM. Se diluye con agua y se extrae 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash en una columna ISCO con metanol del 0 al 10% en DCM, obteniéndose el compuesto 89 (200 mg, rendimiento = 100%).

Ejemplo 90

10-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-2-carboxamida 90

Paso 1: 4-fluor-2-(1H-imidazol-2-il)fenol

En un matraz de fondo redondo se introducen el 5-fluor-2-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 36 mmoles), el etanodial (4,912 ml, 107 mmoles), el hidróxido amónico 14,8 M en agua (40 ml, 600 mmoles) y el metanol (90 ml, 2000 mmoles) y se mantienen en agitación a t.amb. durante una noche. Se confirma que la reacción es completa por el análisis LC-EM. Se concentra con vacío y se le añade HCl 1 M hasta que el pH sea de ~8. Se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica por cromatografía de columna flash con EtOAc del 0 al 50% en heptano, obteniéndose el 4-fluor-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (2,24 g, rendimiento = 35%).

Paso 2:

Se convierte el 4-fluor-2-(1H-imidazol-2-il)-fenol en el compuesto 90.

Ejemplo 91

2-bromo-1-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona 91

Paso 1:

Se suspende la hidrazida del ácido acético (100 g, 1,35 moles) en acetona (991 ml, 13,5 moles) y ciclohexano (1,5 l). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 16 h, durante las cuales se disuelven los sólidos, obteniéndose una solución incolora. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la isopropilidenohidrazida del ácido acético en forma de sólido blanco (153 g, 100%). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 8,25 (1H, ancha s), 2,26 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,83 (3H, s).

Paso 2:

A una solución de la isopropilidenohidrazida del ácido acético (153 g, 1,35 moles) en IMS (1,5 l) se le añade el óxido de platino (0,66 g) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de hidrógeno a t.amb. hasta que el análisis RMN-H^1 indica el consumo completo de la isopropilidenohidrazida del ácido acético (~48 h). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite® y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la N'-iso-propilhidrazida del ácido acético en forma de aceite incoloro que cristaliza en reposo (154,6 g). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 3,12 (1H, sept, J = 6,3 Hz), 1,96 (3H, s), 1,04 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Paso 3:

A una solución del tiooxamato de etilo (29,6 g, 0,22 moles) en DCM (260 ml) se le añade a t.amb. el tetrafluorborato de trimetiloxonio (34,5 g, 0,23 moles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Durante este período se decolora el color amarillo y se forma un precipitado blanco grueso. Se añaden la N'-isopropilhidrazida del ácido acético (27,1 g, 0,23 moles) y la TEA (30,9 ml, 0,22 moles) en forma de solución en DCM (75 ml), provocando la disolución del precipitado. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h y a t.amb. durante 10 h. Se lava la mezcla reaccionante con agua y se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc al 0-100% en ciclohexano), obteniéndose el 2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo pálido que cristaliza en reposo (15,6 g, 32%). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 5,49 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 4,45 (2H,

t, J = 7,2 Hz), 2,43 (3H, s), 1,50 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Paso 4:

A una solución del 2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-carboxilato de etilo (12,09 g, 61,3 mmoles) y el dibromometano (8,63 ml, 122,6 mmoles) en THF (500 ml) se le añade por goteo a -78°C el metil-litio (40,9 ml, 122,6 mmoles, solución 3 M en dietoximetano). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se le añade el ácido acético (3 ml) y se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc al 0-100% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 91 en forma de aceite incoloro que cristaliza en reposo (11,26 g, 75%). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 5,41 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 4,67 (2H, s), 2,44 (3H, s), 1,49 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 92

2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol 92

Paso 1: 4-cloro-5-yodo-piridin-2-ilamina

A una solución de la 2-amino-4-cloropiridina (150 g, 0,78 moles) en DMF (1,5 l) se le añade la NIS (341 g, 1,52 moles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h y se concentra con vacío hasta un volumen de 300 ml. Se vierte el residuo resultante sobre una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (1,2 l), se agita durante 15 min, se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca a 35°C con vacío, obteniéndose el compuesto epigra-

fiado en forma de sólido marrón pálido (185 g, 62%). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 8,33 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 4,52 (2 H, s).

Paso 2: 4-cloro-5-yodo-2-metoxi-piridina

A una solución de la 4-cloro-5-yodo-piridin-2-ilamina (64,2 g, 0,25 moles) en metanol (1,1 l) y TFA (93,7 ml, 1,26 moles) se le añade el nitrito de tert-butilo (150 ml, 1,26 moles), a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 3°C. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 16 h. Se trata la mezcla reaccionante por adición cuidadosa con agua y se concentra con vacío hasta un volumen de ¼. Se trata el residuo resultante con agua (1 l), se recoge por filtración el precipitado formado y se seca con vacío a 35°C, obteniéndose el compuesto epigrafiado (62,3 g, 92%). Contiene un 16% de impurezas. RMN-H^1 400 MHz (DMSO-d_6) δ: 8,56 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 3,86 (3 H, s).

Paso 3: 4-cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo

Se desgasifica una suspensión de la 4-cloro-5-yodo-2-metoxi-piridina (30,5 g, 0,11 moles), el cianuro de cinc (II) (7,97 g, 68 mmoles), el $Pd(PPh_3)_4$ (6,56 g, 5,66 mmoles) en DMF (450 ml), se calienta a 120°C durante 1 h y se concentra con vacío. Se trata el residuo resultante con agua, se extrae con DCM, se seca el extracto orgánico ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se cristaliza el residuo resultante en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10,1 g, 54%). Se concentran las aguas madres con vacío, se somete el residuo a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 100% en ciclohexano) y después de cristalización en ciclohexano, se obtiene más cantidad de compuesto epigrafiado

(5,16 g, 28%, total = 82%). RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 8,45 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 4,01 (3 H, s).

Paso 4: clorhidrato de la 4-cloro-6-metoxi-nicotinamidina

A una solución del 4-cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo (10,1 g, 59,7 mmoles) en THF (300 ml) se le añade por goteo a -78°C el LiHMDS (65,7 ml), se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 1 h más. Se trata la mezcla reaccionante con la adición de HCl 1 N (hasta pH ~1) y se extrae tres veces con EtOAc. Se concentra la fase acuosa con vacío, obteniéndose un sólido marrón que se somete a destilación azeotrópica con tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. Mezcla con cloruro amónico, compuesto epigrafiado = 72% en peso. (15,2 g, 83%). RMN-H^1 400 MHz (DMSO-d_6) δ: 9,68 (4 H, d, J = 15,79 Hz), 8,46 (1 H, s), 7,47 (5 H, t, J = 50,66 Hz), 7,27 (1 H, s), 3,95 (3 H, s).

Paso 5: 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina

Se calienta a reflujo una suspensión del clorhidrato de la 4-cloro-6-metoxi-nicotinamidina (18,4 mmoles) y el bicarbonato potásico (7,37 g, 73,6 mmoles) en THF (42 ml) y agua (8,5 ml) y se trata con una solución añadida por goteo del compuesto 91 (4,53 g, 18,4 mmoles) en THF (14 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h y se elimina el disolvente volátil con vacío. Se filtra la suspensión resultante, se lava el residuo con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (5,91 g, 97%). LC-EM : R_T = 2,68 min, $[M+H]^+$ = 333/335. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 10,41 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 6,87

(1 H, s), 5,91 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, J = 6,71 Hz).

Paso 6: 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol

Se trata una suspensión de la 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina (5,9 g, 17,7 mmoles) en tolueno (20 ml) con carbonato de etileno (50 ml) y se calienta a 130°C durante 2,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante enfriada con vacío, se diluye con DCM y se hace pasar a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con DCM y después con metanol al 20% en DCM. Se reúnen las fracciones metanólicas, se concentran con vacío y se somete el residuo resultante a recristalización en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido (2,27 g, 34%). LC-EM: R_T= 2,53 min $[M+H]^+$ = 377/379. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,82-5,80 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 4,92 Hz), 3,88 (2H, t, J = 4,92 Hz), 2,38 (3H, s), 1,48 (6H, d, J = 6,63 Hz).

Paso 7: 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno

Se enfría a 0°C una solución del 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (2,25 g, 5,97 mmoles) en DMF (30 ml), se trata con hidruro sódico (239 mg, 5,97 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 2 h. Se vuelve a enfriar la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con agua (400 ml), se filtra el producto precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,02 g, 50%). LC-EM R_T = 2,68 min, $[M+H]^+$= 341.

RMN-H¹ 400 MHz (DMSO-d_6) δ: 9,15 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 5,84 (1 H, m), 4,57-4,56 (4 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,46 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Paso 8: Se calienta a 80°C durante 7,5 h una solución del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (1,0 g, 2,97 mmoles) en HBr acuoso del 48% (5 ml) y ácido acético (5 ml) y se concentra con vacío. Se suspende el residuo resultante en agua (10 ml) y se ajusta el pH a ~6 empleando el NaOH acuoso 5 N. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azulen-8-ol en forma de sólido blanco (1,01 g, 100%). LC-EM R_T = 2,01 min, $[M+H]^+$= 327. RMN-H¹ 400 MHz (DMSO-d_6) δ: 8,42 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 5,69-5,65 (1 H, m), 4,55-4,54 (2 H, m), 4,50-4,46 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ejemplo 93

2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol 93

Paso 1: 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina

Se calienta a reflujo una suspensión del clorhidrato de la 4-cloro-6-metoxi-nicotinamidina (50,9 mmoles) y el bicarbonato potásico (20,4 g, 202,5 mmoles) en THF (128 ml) y agua (21 ml) y se trata con una solución añadida por goteo de la 2-cloro-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (9,55 g, 50,9 mmoles) en THF (25 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 h y se elimina el disolvente volátil con vacío. Se diluye el residuo resultante con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan

(Na_2SO_4), se tratan con carbón (15 g), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido. Se tritura el sólido con éter de dietilo al 10% en pentano y se seca a 50°C con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido (8,74 g, 54%). LC-EM RT= 2,86 min, [M+H]+= 319/321. RMN-H^1 400 MHz (CDCl3) δ: 9,03 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,26 (1 H, s) 6,88 (1 H, s), 4,01 (3 H, s), 1,58 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Paso 2: 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol

Al carbonato de etileno calentado (34 g) se le añade la 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina (8,74 g, 27,4 mmoles) y se calienta la mezcla a 130°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con DCM y se introduce en la parte superior de una columna de gel de sílice (150 g). Se lava el gel de sílice con DCM y después con metanol al 5% en DCM. Se reúnen las fracciones metanólicas y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón (7,52 g, 75%). LC-EM RT= 2,65, [M+H]+= 363/365. RMN-H^1 400 MHz (CDCl3) δ: 8,27 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 5,98-5,82 (1 H, m), 4,00 (5 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 5,11 Hz), 1,51 (6 H, d, J = 6,62 Hz).

Paso 3: 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno

Se enfría a 0°C una solución del 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (7,52 g, 20,7 mmoles) en DMF (100 ml), se trata con el hidruro sódico (804 mg, 20,1 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 72 h. Se añade más hidruro

sódico (150 mg), se continúa la agitación hasta que no queda material inicial y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc, se lava la solución resultante tres veces con salmuera saturada, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en pentano/éter de dietilo (5:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (5,38 g, 79%). LC-EM RT= 2,86, [M+H]+= 327. RMN-H^1 400 MHz (CDCl3) δ: 9,35 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 6,03-6,02 (1 H, m), 4,54-4,53 (2 H, m), 4,53-4,33 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Paso 4:

Se trata una solución del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azuleno (1,0 g, 2,97 mmoles) en ácido acético (40 ml) con HBr acuoso del 48% (37,7 ml), se calienta a 80°C durante 5 h y se concentra con vacío. Se suspende el residuo resultante en agua (60 ml) y se ajusta el pH a ~6 empleando NaOH acuoso 5 N. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca con vacío. Se tritura el sólido resultante en acetona, obteniéndose el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol en forma de sólido beige (3,58 g, 69%). LC-EM R_T = 2,04 min, [M+H]+= 313. RMN-H^1 400 MHz (DMSO-d_6) δ: 8,42 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 5,84 (1 H, s), 5,78 (1 H, m), 4,71-4,30 (4 H, m), 1,45 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 94

clorhidrato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azuleno 94

Paso 1: trifluor-metanosulfonato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azulen-8-ilo

Se trata una suspensión del compuesto 93 (238 mg, 0,76 mmoles) en DMF (2,2 ml) con el hidruro sódico (dispersión al 65% en aceite mineral, 34 mg, 0,91 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 1,5 h y se enfría a t.amb. Se añade la bencenobis(trifluormetano)-sulfonamida (327 mg, 0,91 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 24 h, se diluye con EtOAc (60 ml) y se lava con salmuera (4 x 20 ml). Se seca la solución resultante ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido que se tritura en éter de dietilo, obteniéndose el trifluor-metano-sulfonato del 2-(2-iso-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-tri-aza-benzo[e]azulen-8-ilo en forma de sólido blanco (44 mg). Se concentran con vacío las aguas madres de la trituración y se recristaliza el residuo resultante en metanol, obteniéndose más cantidad de compuesto (39 mg, total = 25%). LC-EM R_T = 3,27 min, $[M+H]^+$= 445. RMN-H¹ 400 MHz (DMSO-d_6) δ = 9,32 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 5,89 (1 H, m), 4,74 (2 H, m), 4,63 (2 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,58 Hz).

Paso 2:

A una mezcla del trifluor-metanosulfonato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ilo (83 mg, 0,19 mmoles) y carbonato sódico acuoso 2 N (600 µl) en DMF (1,2 ml) se le añade el paladio-bis(dibencilidenoacetona) (6 mg, 0,01 mmoles), la trifenilfosfina (4 mg, 0,015 mmoles) y el 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,24 mmoles). Se desga-

sifica la mezcla reaccionante, se calienta a 90°C en atmósfera de argón durante 2 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo resultante entre EtOAc y agua, se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x), se reúnen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 10% en EtOAc), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (41 mg, 45%). LC-EM (*) R_T = 3,24 min, $[M+H]^+$= 478. RMN-H^1 400 MHz ($CDCl_3$) δ: 9,65 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 4,60 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 3,67 (2 H, s), 2,62 (2H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,62 Hz), 1,50 (9 H, s).

Paso 3:

Se trata una mezcla del 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (89 mg, 0,19 mmoles) en IMS (10 ml) con óxido de platino (10 mg), se desgasifica la mezcla reaccionante y se agita en atmósfera de hidrógeno a t.amb. durante 72 h. Se añade más óxido de platino (10 mg), se continúa la agitación a t.amb. durante 18 h, se filtra a través de Celite® y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (58 g, 64%). LC-EM (*) R_T = 2,72 min, $[M+H]^+$= 480.

Paso 4:

Se trata una solución del 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (58 mg, 0,12 mmoles) en DCM (0,5 ml) y metanol (0,3 ml) con HCl 4 M en dioxano (0,8 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante con éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato del compuesto 94 (66 mg, 100%). LC-EM R_T = 1,68 min, $[M+H]^+$ = 380.

Ejemplo 102

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 102

Se añade cloruro de oxalilo en DCM (2,00 M, 3,0 ml) a una suspensión del compuesto 31 (112 mg, 0,178 mmol) en 30 ml de DCM. Se añade una cantidad catalíticamente suficiente de DMF (1,0 µl, 0,013 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con vacío y se seca el residuo con alto vacío durante 1 h. Se disuelve el residuo anterior en N,N-dimetilacetamida (3,0 ml, 32 mmoles) y se satura con amoníaco gaseoso. Se agita la mezcla durante 20 min, se concentra con vacío, se disuelve en metanol acuoso y se somete a purificación por RP-HPLC. Rendimiento = 18,5 mg (26%), EM: 407,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,26 (d, J = 2,2, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,51 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H).

Ejemplo 103

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 103

Se calienta a 120°C durante 18 h una solución de la 2,4-difluorfenil-hidrazina (20 g, 0,14 moles) en formamida (60 ml). Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con una

solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y EtOAc, formando una emulsión. Se filtra la emulsión a través de Celite® y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran, se concentran con vacío y se somete el sólido resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el 1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido blanco (15,7 g, 62%). RMN-H¹ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,60 (1 H, d, J = 2,83 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,91-7,83 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

En atmósfera de nitrógeno se trata por goteo a -78°C una solución del 1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (15,7 g, 86,7 mmoles) en THF (300 ml) con n-butil-litio (38 ml, 2,5 M, 95,3 mmoles). Después de agitar durante 1,5 h se añade por goteo una solución del hexacloroetano (22,6 g, 95,3 mmoles) en THF (30 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 1,5 h, se deja calentar a t.amb. y se trata con agua. Se diluye la mezcla resultante con agua, se extrae con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite que cristaliza en reposo. Se recristaliza el sólido en ciclohexano, obteniéndose el 5-cloro-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (12,4 g, 66%). RMN-H¹ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,04 (1 H, s), 7,51-7,43 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

A una solución del compuesto 50 (2,12 g, 7,99 mmoles) y el 5-cloro-1-(2,4-difluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (2,58 g, 12,0 mmoles) en THF (10 ml) se le añade el carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 180°C por irradiación con microondas durante 60 min. Se dilu-

ye la mezcla reaccionante enfriada con agua y se extrae con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo resultante en ciclohexano caliente, obteniéndose el compuesto 103 (1,62 g, 46%). RMN-H¹ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,84-7,77 (m, 1 H); 7,66-7,58 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,13 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,06 (t, J = 5,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 104

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 104

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 243, se hacen reaccionar el ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico, el cloruro amónico, el HATU, la diisopropiletilamina y la DMF, obteniéndose el compuesto 104. Rendimiento = 51%. EM = 407,0. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,0, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 4,48 (d, J = 7,6, 4H).

Ejemplo 105

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 105

En un reactor tipo vial se introducen el 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (53 mg, 0,14 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (36 mg, 0,18 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) (2,2 mg, 1,7 % molar), la 2,4',6'-diisopropil-1,1'-bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (5,3 mg, 9 % molar) y el K_3PO_4 (89 mg, 0,42

mmoles), se conecta al vacío y se rellena con nitrógeno. Se añaden el dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Se añade más cantidad de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (36 mg, 0,18 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2,2 mg, 1,7 % molar) y 2,4',6'-diisopropil-1,1'-bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (5,3 mg, 9 % molar) y se continúa calentando durante 18 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se decanta y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 10 al 60% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 105 en forma de sólido blanco (12 mg, 24%). RMN-H¹ ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,90 (s, 2 H); 7,80 (s, 1 H); 7,30 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 5,73-5,59 (m, 1 H); 4,42-4,35 (m, 2 H); 3,20-3,13 (m, 2 H); 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM (método D*): R_T = 9,48 min, $M+H^+$ = 362.

Ejemplo 106

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 106

Paso 1: 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol

Se calienta a 130°C durante 3 días una solución del clorhidrato de la isopropil-hidrazina (60 g, 0,54 mmoles) en formamida (270 ml). Se diluye la solución enfriada con salmuera saturada (700 ml) y se extrae con EtOAc (4 x 1 l). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite. Se somete el aceite a destilación a presión reducida (25 mbares, p.eb. = 85-90°C), obteniéndose el 1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol en forma de aceite incoloro (54 g, 90%). RMN-H¹ ($CDCl_3$): δ (ppm)

= 8,10 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 4,63-4,50 (1 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 6,69 Hz).

Paso 2: 5-cloro-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol

En atmósfera de nitrógeno se trata por goteo a -78°C una solución del 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (19 mmoles) en THF (50 ml) con el n-butil-litio (11,4 ml, 2,5 M, 28,5 mmoles), formándose una suspensión de crema amarilla. Pasada 1 h se añade más cantidad de n-butil-litio (3,8 ml, 2,5 M, 9,5 mmoles) y se continúa la agitación durante 1,5 h más. Se añade por goteo el 1,1,2-triclorotrifluoretano (4,57 ml, 38 mmoles), formándose una solución marrón oscura. Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 15 min, se trata por adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se deja calentar a t.amb. Se extrae la mezcla resultante dos veces con éter de dietilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 5-cloro-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol en forma de aceite oscuro (3,9 g), que se usa en el paso siguiente sin más purificación. RMN-H¹ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,85 (1 H, s), 4,73-4,63 (1 H, m), 1,54-1,46 (6 H, m).

Se trata en porciones una suspensión enfriada con hielo de hidruro sódico (dispersión al 60%, 1,09 g, 38 mmoles) con el compuesto 50 (3,6 g, 13,6 mmoles), formándose una suspensión de color rojo oscuro. Se añade el 5-cloro-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (19 mmoles) y en atmósfera de nitrógeno se calienta la mezcla a 80°C durante 72 h. Se trata la mezcla reaccionante enfriada con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 15% en ciclohexano). Se reúnen

las fracciones adecuadas y se recristalizan en metanol y ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto 106 en forma de sólido marrón (789 mg, 16%). RMN-H¹ ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,15-8,11 (m, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 7,28-7,23 (m, 2 H); 5,65-5,53 (m, 1 H); 4,38-4,31 (m, 2 H); 3,18-3,10 (m, 2 H); 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 107

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-8-carboxamida 107

A una suspensión del 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno (80 mg, 0,18 mmoles), el clorhidrato de la hidroxilamina (25 mg, 0,36 mmoles), el hexacarbonilo de molibdeno (24 mg, 0,09 mmoles), el tetrafluorborato de la tri-tert-butilfosfina (5 mg, 10 % molar), el trans-di-µ-acetato-bis[2-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (8,4 mg, 5 % molar) en dioxano (4 ml) se le añaden el 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (27 µl, 0,18 mmoles) y la DIPEA (62 µl, 0,36 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 150°C por irradiación con microondas durante 30 min y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, EtOAc del 20 al 90% en ciclohexano), obteniéndose un sólido, que se recristaliza en metanol, obteniéndose el compuesto 107 en forma de sólido blanco (17 mg, 23%). RMN-H¹ (DMSO-d_6, 400 MHz) δ = 8,48 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 7,87-7,79 (m, 1 H); 7,69-7,61 (m, 1 H); 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H); 7,40-7,32 (m, 3 H); 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2 H);

3,09 (t, J = 5,0 Hz, 2 H). LC-EM (método D*): R_T = 8,72 min, $M+H^+$ = 409.

Ejemplo 108

2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 108

En atmósfera de nitrógeno se calienta a 140°C por irradiación de microondas durante 25 min una suspensión del 9-compuesto 58 (78 mg, 0,21 mmoles), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (61 mg, 0,31 mmoles), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0,021 mmoles) y el carbonato sódico (45 mg, 0,42 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) y agua (3 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y agua, se aísla la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 50% en ciclohexano), se recristaliza en acetonitrilo y se tritura en pentano, obteniéndose el compuesto 108 en forma de sólido blanco mate (16 mg, 20%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,91 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,97 (s, 2 H); 7,52 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H); 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,41-5,26 (m, 1 H); 4,35-4,26 (m, 2 H); 3,17-3,08 (m, 2 H); 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T = 9,38 min, $M+H^+$ = 362.

Ejemplo 109

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 109

Se disuelve el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico (0,170 g, 0,000501 moles) en DMF (7,84 ml, 0,101 moles) y se trata sucesivamente con la N,N-diisopropiletil-amina (0,524 ml, 0,00300 moles), el cloruro amónico (0,107 g,

0,00200 moles) y el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,228 g, 0,000601 moles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc (3 x). Se secan las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto 109, que se purifica por HPLC en fase inversa. EM (ESI+) = 339,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,82 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 4H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ejemplo 110

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-metil-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida 110

Se hace reaccionar el 9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azuleno con el clorhidrato de la N,O-dimetil-hidroxilamina, obteniéndose el compuesto 110 en forma de sólido blanco (29 mg, 31%). RMN-H¹ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,44-8,38 (m, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 8,05 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,73 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H);; 5,31-5,21 (m, 1 H); 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3 H); 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM (método D*): R_T = 8,24 min, $M+H^+$ = 353.

Ejemplo 111

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol-9-carboxamida 111

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 107 se hace reaccionar el 9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno

con la etanolamina, obteniéndose el compuesto 111 en forma de sólido blanco (23 mg, 22%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,71 (d, J = 2,29 Hz, 1 H); 8,35 (t, J = 5,57 Hz, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,00 (d, J = 0,60 Hz, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,51, 2,33 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 8,49 Hz, 1 H); 5,29-5,21 (m, 1 H); 4,65 (t, J = 5,60 Hz, 1 H); 4,30 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,47 (q, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,28 (t, J = 4,93 Hz, 2 H); 3,09 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 1,46 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LC-EM R_T = 7,41 min, $M+H^+$ = 383.

Ejemplo 112

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)(S-dioxotio-morfolino)metanona 112

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el dióxido de la tiomorfolina, obteniéndose el compuesto 112. RMN-H[1] (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,35-3,26 (ancha m, 8H); 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =8,24 min, $M+H^+$ = 457.

Ejemplo 113

(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)metanona 113

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico y el 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol se obtiene el

compuesto 113. EM (ESI+) = 465,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 4,56 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 7H), 1,19 (dd, J = 23,3, 11,1 Hz, 2H), 1,05 (s, 7H).

Ejemplo 114

9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxamida 114

Se agita durante 10 min una mezcla de 17 mg (0,05 mmoles) del ácido 9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepina-3-carboxílico, 30 mg (0,061 mmoles) del HATU y 0,022 ml (0,155 mmoles) de la TEA en 2 ml de la DMF. Se hace burbujear amoníaco (gas) a través de la mezcla durante 5 min. Se agita la mezcla durante 1 hora, se concentra con vacío y se reparte entre EtOAc y HCl acuoso 0,01 N. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice de 4 g eluyendo con metanol al 7-8% en DCM, obteniéndose el compuesto 114. Rendimiento = 2,4 mg. EM (ESI+) = 339,2. RMN-H¹ (400 MHz, CH3OH+D2O) δ = 8,70 (d, J = 1,8, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,8, 1H), 7,52 (s,1H), 6,48 (d, J = 1,6, 1H), 5,16 (dd, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,56 (t, J = 5,1, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 1,49 (d, J= 6,6, 6H).

Ejemplo 115

2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 115.

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51 se condensa el compuesto 14 con amoníaco, obteniéndose el compuesto 115. EM (ESI+) = 338,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,94 (d, J = 2,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 2,2,

1H), 7,69 (s,1H), 7,44 (d, J = 1,4, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5, 1H), 6,40 (d, J = 1,7, 1H), 5,34 (dt, J = 13,0, 6,4,1H), 4,52 (dd, J = 11,0, 5,6, 4H), 1,44 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 116

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 116

Se suspende el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (0,2 g, 0,59 mmoles) en DMF (5 ml) y se le añade la DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmoles). Se trata la solución resultante con el HATU (0,23 g, 0,6 mmoles) y el HOBT (81 mg, 0,6 mmoles), se le añade el 1-amino-2-metil-propan-2-ol (52,5 mg, 0,59 mmoles) y se agita a t.amb. durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo resultante entre DCM y agua. Se extrae tres veces la fase acuosa con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en EtOAc) y se recristaliza en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto 116 (163 mg, 67%). RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,72 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,66 (s, 1 H); 5,74-5,61 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 3,50 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 2,18 (s, 1 H); 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); 1,31 (s, 6 H). LC-EM: R_T =9,53 min, $M+H^+$ = 411.

Ejemplo 117

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)(S-dioxotio-

morfolino)metanona 117

Se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el dióxido de la tiomorfolina, obteniéndose el compuesto 117. RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,35-3,26 (ancha m, 8H); 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =8,24 min, $M+H^+$ = 457.

Ejemplo 118

(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metanona 118

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con la 4-hidroxi-piperidina, obteniéndose el compuesto 118 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,76-5,62 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 4,19 (ancha s, 1 H); 4,07-3,98 (m, 1 H); 3,82 (ancha s, 1 H); 3,37 (ancha s, 2 H); 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 1,95 (ancha s, 2 H); 1,70 (d, J = 3,9 Hz, 1 H); 1,67-1,54 (d, J = 6,6 Hz, 8 H). LC-EM: R_T =8,77 min, $M+H^+$ = 423.

Ejemplo 119

N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida 119

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y la 2-(metilsulfonil)etanamina se obtiene el compuesto 119. EM (ESI+) = 485,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,58 (s, 4H), 3,69 (dd, J = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H).

Ejemplo 120

(4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10-il)metanona 120

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y la 1-isopropilpiperazina se obtiene el compuesto 120. EM (ESI+) = 490,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,49 (s, 4H), 2,68 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 121

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 121

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-

oxazepina-10-carboxílico y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol se obtiene el compuesto 121. EM (ESI+) = 451,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,9, 5,6 Hz, 4H), 3,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 122

(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)metanona 122

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y el 2-(piperazin-1-il)etanol se obtiene el compuesto 122. EM (ESI+) = 492,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,40 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 4H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 5H).

Ejemplo 123

morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-metanona 123

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y la morfolina se obtiene el compuesto 123. EM (ESI+) = 449,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,40 (dt,

J = 21,4, 10,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,52 (s, 4H).

Ejemplo 124

(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)(4-(2,2,2-trifluor-etil)piperazin-1-il)metanona 124

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el diclorhidrato de la 1-(2,2,2-trifluor-etil)piperazina, obteniéndose el compuesto 124 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,94-3,44 (ancha m, 4H); 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,04 (q, J = 9,4 Hz, 2 H); 2,74 (ancha s, 4 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =10,93 min, $M+H^+$ = 490.

Ejemplo 125

N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxamida 125

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 126 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el 4-amino-1-(2-hidroxietil)pirazol, obte-niéndose el compuesto 125 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,78-7,73 (m, 1 H); 7,56 (s, 1 H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 5,60-5,47 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2

H); 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,20 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM: R_T =9,27 min, $M+H^+$ = 449.

Ejemplo 126

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(isoxazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 126

A una suspensión enfriada con hielo del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (0,15 g, 0,44 mmoles) en DCM (3,5 ml) se le añade el cloruro de oxalilo (79 µl, 0,93 mmoles) y la DMF (25 µl) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se le añaden el 3-amino-isoxazol (185 mg, 2,2 mmoles) y la TEA (0,12 ml, 0,88 mmoles), se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h y se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con DCM y MeOH al 5% en DCM, se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM) y se tritura en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 126 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 9,49 (s, 1 H); 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H); 7,86 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,72-5,59 (m, 1 H); 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 2 H); 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =10,24 min, $M+H^+$ = 406.

Ejemplo 127

N-(1H-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 127

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 126 se hace reaccionar el ácido 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo-[e]azuleno-9-carboxílico con el 4-amino-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo. Se disuelve el compuesto intermedio carboxilato de tert-butilo en DCM (5 ml), se trata con TFA (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se tritura el residuo resultante en agua, obteniéndose el compuesto 127 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 10,53 (s, 1 H); 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 7,96 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H); 7,84 (s, 2 H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,77 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H). 3 protones quedan tapados por el pico de agua. LC-EM: R_T =9,11 min, $M+H^+$ = 445.

Ejemplo 128

2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)piperazin-1-il)etanol 128

Se trata una solución del compuesto 69 (175 mg, 0,48 mmoles) y la piperazina-etanol en DCE (15 ml) con el triacetoxiborhidruro sódico (153 mg, 0,72 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de ácido acético y se agita a t.amb. durante 72 h. Se diluye la mezcla resultante con DCM, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose una goma incolora que se somete a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH al 0-10% en

DCM). Se reúnen las fracciones adecuadas, se concentran con vacío, se disuelve el residuo resultante en éter de dietilo y se trata con HCl 1 M en éter de dietilo (2 ml, 2 mmoles). Se filtra el precipitado resultante, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto 128 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d_6 más TFA deuterado, 400 MHz): δ = 8,22 (s, 1 H); 8,16-8,12 (m, 1 H); 7,66-7,60 (m, 1 H); 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,75 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 4,52 (s, 2 H); 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,61 (ancha s, 8 H); 3,32 (s, 2 H); 3,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM: R_T =6,56 min, $M+H^+$ = 478.

Ejemplo 129

(4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-10-il)metanona 129

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y la 4-hidroxipiperidina se obtiene el compuesto 129. EM (ESI+) = 463,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 3,76 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,39 (s, 2H).

Ejemplo 130

9-(piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina 130

Paso 1: 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo

En un reactor en forma de vial se introducen el compuesto 62 (207 mg, 0,5 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (232 mg, 0,75 mmoles), el diclorometano del [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (10 % molar) y el carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmoles), se conecta al vacío y se rellena con nitrógeno. Se añade la DMF (1 ml), se repite la desgasificación y se calienta la mezcla a 80°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 20 al 60% en ciclohexano), obteniéndose el 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido cristalino blanco (232 mg, 90%). LC-EM: R_T = 4,87 min, $M+H^+$ = 517.

Se trata una solución del 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (232 mg, 0,41 mmoles) en IMS (10 ml) con una suspensión de Pd sobre C (170 mg, Pd al 10% en peso sobre carbón, 50% de agua) en IMS. Se desgasifica la mezcla, se conecta al vacío, se rellena con hidrógeno y se agita a t.amb. durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® con lavados de EtOAc y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo resultante en metanol (5 ml), se trata con HCl 1 M en éter de dietilo (2 ml, 2 mmo-

les) y se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío y se tritura el residuo en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 130 en forma de sólido amarillo pálido (127 mg, 74%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 9,08-8,97 (ancha m, 1 H); 8,96-8,81 (ancha m, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,31-7,23 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,42-3,32 (m, 2 H); 3,22-3,15 (m, 2 H); 3,08-2,88 (m, 3 H); 2,04-1,95 (m, 2 H); 1,94-1,80 (m, 2 H). LC-EM: R_T =6,75 min, $M+H^+$ = 419,2.

Ejemplo 131

N-((2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)-pirazin-2-amina 131

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 128, sin usar el HCl en éter de dietilo, se hace reaccionar el compuesto 69 con la 2-amino-pirazina, obteniéndose el compuesto 131 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,03-7,99 (m, 3 H); 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,49 (q, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,42 (ancha s, 1 H); 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H). LC-EM: R_T =9,93 min, $M+H^+$ = 443.

Ejemplo 132

2-hidroxi-1-(4-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)-piperazin-1-il)etanona 132

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 128, sin usar el HCl en éter de dietilo, se hace reaccionar el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-

1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído con la 2-hidroxi-1-piperazin-1-il-etanona, obteniéndose el compuesto 132 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,28-7,23 (m, 1 H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,15 (s, 2 H); 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,64-3,55 (m, 3 H); 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,55-2,46 (m, 4 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =5,70 min, $M+H^+$ = 452.

Ejemplo 133

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 133

Se saponifica el 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 184, obteniéndose el ácido correspondiente, el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (30 mg, 0,09 mmoles), que se disuelve en DMF (0,5 ml) y se trata con la diisopropiletilamina (0,077 ml, 0,44 mmoles), la 2-(metil-sulfonil)etanamina (22 mg, 0,18 mmoles) y el HATU (67 mg, 0,18 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluye con EtOAc y H_2O, se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x), se reúnen las porciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO4, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 133. LC-EM (ESI+): m/z 462 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,76 (t, J = 5,1, 1H), 8,48 (d, J = 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,86 (dt, J = 13,0, 6,6, 1H), 4,56

(d, J = 1,9, 4H), 3,69 (dd, J = 12,7, 6,5, 2H), 3,39 (t, J = 6,7, 2H), 3,05 (d, J = 9,0, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 5H).

Ejemplo 134

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(metil-sulfonil)etil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 134

Se hace reaccionar el ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxílico (40 mg, 0,1 mmoles) con la 2-(metil-sulfonil)etanamina, obteniéndose el compuesto 134. LC-EM (ESI+): m/z 514 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, OH), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,0, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,9, 1H), 4,48 (d, J = 6,6, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 3H).

Ejemplo 135

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 135

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del compuesto 72 y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol se obtiene el compuesto 135. EM (ESI+) = 479,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 3,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 136

(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)(4-isopropil-piperazin-1-il)metanona 136

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del compuesto 72 y la 4-isopropilpiperazina se obtiene el compuesto 136. EM (ESI+) = 518,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 137

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 137

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol se obtiene el compuesto 137. EM (ESI+) = 481,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 3,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 138

2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 138

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51 se condensa el compuesto 16 con amoníaco, obteniéndose el compuesto 138. Rendimiento = 27,8 mg (44%). EM (ESI) = 363,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, J = 8,4, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,7, 2H), 7,62 (dd, J = 8,4,1,5, 1H), 7,57 (d, J = 1,4, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,46 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,59 (dd, J = 17,5, 4,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 139

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 139

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133 se hace reaccionar el ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (40 mg, 0,1 mmoles) con la metilamina (2 M, 0,2 ml) en THF, obteniéndose el compuesto 139. LC-EM (ESI+): m/z 422 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 4,5, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (t, J = 10,9, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 4H), 7,47 – 7,28 (m, 2H), 4,50 (t, J = 15,6, 4H), 2,76 (d, J = 4,5, 3H).

Ejemplo 140

N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-4,5-dihidrobenzo[b]-pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida 140

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116 se hace reaccionar el ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con el 2-isopropil-amino-etanol. Se disuelve el compuesto intermedio formado (145 mg, 0,37 mmoles) en IMS (10 ml) y la TEA (50 µl, 0,37 mmoles), se le añade el Pd al 10% sobre C (20 mg) y se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno (1 atmósfera) durante 2,75 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se reparte el residuo resultante entre DCM y agua, se aísla la fase acuosa y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo resultante en éter de dietilo, se lava la solución con agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 140 (79 mg, 68%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 7,83 (dd, J = 8,0, 1,6

Hz, 1 H); 7,30 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H); 7,26-7,16 (m, 2 H); 6,54 (s, 1 H); 4,67-4,53 (m, 1 H); 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,35-4,27 (m, 1 H); 3,64-3,56 (m, 2 H); 3,55-3,46 (m, 2 H); 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =9,00 min, $M+H^+$ = 316.

Ejemplo 141

4-((2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)piperazin-2-ona 141

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 128, sin usar el HCl en éter de dietilo, se hace reaccionar el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído con la 2-hidroxi-1-piperazin-1-il-etanona, obteniéndose el compuesto 141 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (MeOD, 400 MHz): δ = 8,00 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,80-5,67 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,69 (s, 2 H); 3,36-3,28 (m, 2 H); 3,19 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,13 (s, 2 H); 2,76-2,70 (m, 2 H); 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM: R_T = 7,45 min, $M+H^+$ = 408.

Ejemplo 142

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)etanol 142

Se calienta a 50°C durante 18 h una mezcla del 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (180 mg, 0,43 mmoles) en DMF (1 ml), el carbonato potásico (89 mg, 0,65 mmoles) y el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (97 µl, 0,65 mmoles). Se reparte la mezcla reaccionante enfriada en-

tre EtOAc y agua, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% (+NH_3 2 M) en DCM), obteniéndose un aceite incoloro. Se disuelve el aceite en metanol, se trata con HCl 1 M en metanol (2 ml, 2 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en una mezcla de éter de dietilo y metanol, obteniéndose el compuesto 142 en forma de sólido amarillo pálido (115 mg, 54%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 9,81 (ancha s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,70 (s, 1 H); 7,32-7,24 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,36 (ancha s, 1 H); 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 2 H); 3,67-3,57 (m, 2 H); 3,22-3,06 (m, 6 H); 2,97-2,85 (m, 1 H); 2,10-2,00 (m, 4 H). LC-EM: R_T = 6,62 min, $M+H^+$ = 463,1.

Ejemplo 143

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 143

Se trata una mezcla del 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (180 mg, 0,43 mmoles) en DMF (1 ml) con el carbonato potásico (89 mg, 0,65 mmoles) y la bromo-acetamida (77 mg, 0,56 mmoles) y se agita a t.amb. durante 18 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua, se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 143 en forma de sólido amarillo

pálido (115 mg, 54%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,21 (s, 1 H); 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,15 (s, 2 H); 6,97 (s, 1 H); 5,73 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,96-2,85 (m, 4 H); 2,62-2,52 (m, 1 H); 2,24-2,14 (m, 2 H); 1,84-1,66 (m, 4 H). LC-EM: R_T = 6,55 min, $M+H^+$ = 476.

Ejemplo 144

9-(azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina 144

Se hacen reaccionar el compuesto 61 (0,52 g, 1,40 mmoles) y el 3-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc (2,0 mmoles), obteniéndose el 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,47 g, 49%). LC-EM R_T = 4,70 min, $M+H^+$ = 451.

Se trata el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (0,41 g, 0,76 mmoles) con ácido clorhídrico, obteniéndose la sal clorhidrato en bruto que se reparte entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae tres veces con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de NH_3 2 M del 0 al 10% (en MeOH) en DCM), obteniéndose el compuesto 144 (162 mg, 31%). RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,97-7,93 (m, 1 H); 7,82 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,36, 2,25 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,57-4,50 (m, 2 H); 4,12-4,02 (m, 1 H); 4,00 (t, J = 7,46 Hz, 2 H); 3,87 (t, J =

7,27 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,02 Hz, 2 H); 1,62 (d, 6 H). LC-EM: R_T = 6,01 min, $M+H^+$ = 351.

Ejemplo 145

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(piperazina-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 145

Se agita a t.amb. durante 20 h una mezcla de la N-Boc-piperazina (101 mg, 0,54 mmoles), el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azuleno-9-carboxílico (180 mg, 0,53 mmoles), el EDCI (151 mg, 0,79 mmoles), el HOBt (107 mg, 0,795 mmoles) y la TEA (216 µl, 1,54 mmoles) en DMF (2 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava (agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno-9-carbonil]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (258 mg, 96%). Se disuelve el compuesto intermedio carboxilato de tert-butilo en DCM (20 ml), se trata con HCl 4 N en dioxano (4 ml), se agita a t.amb. durante 3 h y se le añade el éter de dietilo (20 ml). Se recoge el precipitado resultante por filtración y se lava con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 145 en forma de sólido blanco (209 mg, 93%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,32 (s, 2 H); 8,37 (s, 1 H); 8,31 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 7,44 (dd, J = 8,37, 2,21 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 5,32-5,23 (m, 1 H); 4,37 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,77 (s, 4 H); 3,15 (t, J = 6,94 Hz, 6 H); 1,51 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LC-EM: R_T = 6,02 min, $M+H^+$ = 408.

Ejemplo 146

2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 146

Paso 1: 4-isopropil-3-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol

A una solución de la 4-isopropil-3-tiosemicarbazida (7,0 g, 52,54 mmoles) en dioxano (50 ml) se le añade la DMF-DMA (14,1 ml, 105,08 mmoles) y se calienta la mezcla a 100°C. Después de 3 h se añade más cantidad de DMF-DMA (52,54 mmoles) y se continúa calentando. Después de 18 h se deja enfriar la mezcla a t.amb. y se elimina el disolvente con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el 4-isopropil-3-metil-sulfanil-4H-[1,2,4]triazol (4,05 g, 49%) LC-EM R_T = 2,55 min, $M+H^+$ = 158.

Paso 2: 4-isopropil-3-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol

A una solución del 4-isopropil-3-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol (3,05 g, 19,43 mmoles) en DCM (30 ml) se le añade ácido fórmico (2,9 ml, 76,36 mmoles) y molibdato amónico tetrahidratado (56 mg, 0,047 mmoles). A la mezcla agitada rápidamente se le añade en porciones con cuidado una solución de peróxido de hidrógeno (al 50% en p/p en H_2O, 8 ml, 116,58 mmoles) para evitar una reacción exotérmica incontrolada. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata con cuidado con una solución saturada de sulfito sódico y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 4-isopropil-3-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol (3,29 g, 90%), LC-EM R_T = 2,02 min, $M+H^+$ = 190.

Paso 3: 9-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno

En un vial de microondas se cargan el compuesto 49 (200 mg, 0,755 mmoles), el 4-isopropil-3-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol (143 mg, 0,755 mmoles), el carbonato de cesio (246 mg, 0,755 mmoles) y el THF (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 150°C durante 2 h, se extrae con EtOAc (20 ml), se lava con agua (20 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el 9-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (122 mg, 43%). LC-EM R_T = 4,34 min, $M+H^+$ = 374/376.

Paso 4: 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno

A una solución desgasificada del 9-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (122 mg, 0,326 mmoles) en IMS (10 ml) se le añade la TEA (51 µl, 0,359 mmoles) y el Pd al 10% sobre C (15 mg). Se agita la mezcla con presión de hidrógeno (1 atmósfera) durante 60 min, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo resultante en DCM (20 ml), se lava con agua (20 ml), se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se liofiliza el residuo resultante en acetonitrilo y agua, obteniéndose el compuesto 146 (54 mg, 56%). LC-EM: R_T = 10,29 min, $M+H^+$ = 296.

Como alternativa, a una solución desgasificada del 8-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (122 mg, 0,326 mmoles) en IMS (10 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (15 mg), se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de hidrógeno durante 1 h, se

filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo resultante en DCM, se lava la solución con agua, se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, formándose un residuo. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y agua y se liofiliza la solución, obteniéndose el 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido blanco (54 mg, 56%). RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,27-8,23 (m, 2 H); 8,12 (t, J = 1,02 Hz, 1 H); 7,30-7,24 (m, 1 H); 7,14-7,06 (m, 2 H); 5,38-5,29 (m, 1 H); 4,36 (t, J = 5,10 Hz, 2 H); 3,16 (td, J = 5,10, 1,06 Hz, 2 H); 1,63-1,54 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LC-EM: R_T = 10,29 min, $M+H^+$ = 296.

Ejemplo 147

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-N-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pirazol-9-carboxamida 147

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el 4-amino-1-(2-hidroxietil)pirazol, obteniéndose el compuesto 147 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,45 (s, 1 H); 8,85 (d, J = 2,32 Hz, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,08-8,05 (m, 2 H); 7,87 (dd, J = 8,53, 2,35 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 0,69 Hz, 1 H); 7,18 (d, J = 8,50 Hz, 1 H); 5,36-5,28 (m, 1 H); 4,88 (t, J = 5,31 Hz, 1 H); 4,39 (t, J = 4,97 Hz, 2 H); 4,13 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,73 (q, J = 5,51 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 4,96 Hz, 2 H); 1,53 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LC-EM: R_T = 9,63 min, $M+H^+$ = 449.

Ejemplo 148

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(metil-sulfonil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d]-[1,4]oxazepina 148

Se trata una solución enfriada con hielo del 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (0,16 g, 0,46 mmoles) en DCM (5 ml) con la TEA (0,14 ml, 1,0 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (40 µl, 0,51 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se extrae la fase acuosa con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 50 al 100% en ciclohexano), obteniéndose el compuesto 148 en forma de sólido blanco (126 mg, 64%). RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3): δ = 7,95 (d, J = 2,49 Hz, 2 H); 7,31 (dd, J = 8,35, 2,29 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,75-5,66 (m, 1 H); 4,56 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 4,32 (t, J = 8,24 Hz, 2 H); 4,12 (t, J = 7,34 Hz, 2 H); 3,92-3,82 (m, 1 H); 3,20 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 2,93 (s, 3 H); 1,62 (d, 6 H). LC-EM: R_T = 9,68 min, $M+H^+$ = 429.

Ejemplo 149

1-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)etanona 149

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 148, se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con el anhídrido acético, obteniéndose el compuesto 149 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3): δ = 7,93 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,17 Hz, 1 H); 7,27-7,20 (m, 1

H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,59-4,50 (m, 3 H); 4,44 (t, J = 9,38 Hz, 1 H); 4,18-4,11 (m, 1 H); 4,13-4,05 (m, 1 H); 3,89-3,80 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 5,93 Hz, 2 H); 1,91 (s, 3 H); 1,57 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LC-EM: R_T = 9,50 min, $M+H^+$ = 393.

Ejemplo 150

2-hidroxi-1-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)etanona 150

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116, se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con el ácido glicólico, obteniéndose el compuesto 150 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3): δ = 7,95 (s, 1 H); 7,87 (d, J = 2,09 Hz, 1 H); 7,28-7,21 (m, 1 H); 7,24-7,19 (m, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,60-4,48 (m, 4 H); 4,20 (dd, J = 9,89, 6,11 Hz, 1 H); 4,16-4,07 (m, 1 H); 4,05 (d, J = 3,28 Hz, 2 H); 4,03-3,96 (m, 1 H); 3,18 (t, J = 5,91 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM: R_T =8,95 min, $M+H^+$ = 409.

Ejemplo 151

2-hidroxi-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanona 151

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 116, se hace reaccionar el 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno con el ácido glicólico, obteniéndose el compuesto 151 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s, 1 H); 7,73 (d, J = 2,16 Hz, 1 H); 7,29

(dd, J = 8,37, 2,17 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,97 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,78 Hz, 2 H); 4,55-4,43 (m, 4 H); 4,13-4,05 (m, 2 H); 3,79 (d, J = 13,44 Hz, 1 H); 3,23-3,15 (m, 3 H); 3,09 (t, J = 12,91 Hz, 1 H); 2,91-2,82 (m, 1 H); 2,77-2,65 (m, 1 H); 1,86 (d, J = 12,87 Hz, 2 H). LC-EM: R_T = 9,76 min, $M+H^+$ = 477.

Ejemplo 152

9-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina 152

Se trata una mezcla del 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (90 mg, 0,22 mmoles), la trietil-amina (150 µl y el IMS (0,6 ml) con la vinil-sulfona (48 ml, 0,54 mmoles), se diluye con DCM y se agita a t.amb. durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se tritura el residuo en éter de dietilo, obteniéndose un sólido que se somete a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el compuesto 152 en forma de sólido blanco (96 mg, 85%). RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3): δ = 8,01 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,19-7,08 (m, 2 H); 6,92 (s, 1 H); 5,53 (q, J = 8,15 Hz, 2 H); 4,54 (t, J = 6,01 Hz, 2 H); 3,21-3,12 (m, 4 H); 3,21-2,92 (m, 5 H); 2,93 (t, J = 6,33 Hz, 2 H); 2,63-2,54 (m, 1 H); 2,21 (t, J = 11,57 Hz, 2 H); 1,94 (d, J = 12,96 Hz, 2 H); 1,81-1,66 (m, 2 H). LC-EM: R_T =6,57 min, $M+H^+$ = 525.

Ejemplo 153

((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)metanona 153

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxílico y la 3S,5R-dimetilpiperazina se obtiene el compuesto 153. EM (ESI+) = 476,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,06 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 154

2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-piperid-4-il-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 154

Paso 1: 4-{2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo

Se sintetiza el 4-{2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo de modo similar al 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del comupesto 60 (500 mg, 1,13 mmoles), obteniéndose el 4-{2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de goma incolora (490 mg, 80%). LC-EM R_T = 5,14 min, $M+Na^+$ = 567.

Paso 2: 2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno

Se sintetiza el 2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno de modo similar al 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-

trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno a partir del 4-{2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (490 mg, 0,9 mmoles). Se reparte la sal en bruto entre DCM y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_{18}, gradiente de MeOH en H_2O + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 154 (80 mg, 18%) en forma de sal monoformiato. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,44 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 7,81-7,68 (m, 3 H); 7,64 (td, J = 7,60, 1,51 Hz, 1 H); 7,09-7,03 (m, 2 H); 6,90 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 4,19 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,32 (d, J = 12,42 Hz, 2 H); 3,04 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 2,89 (dd, J = 13,45, 11,09 Hz, 2 H); 2,54-2,56 (m, 1 H); 1,69 (d, J = 13,20 Hz, 2 H); 1,58-1,45 (m, 2 H). LC-EM: R_T = 7,99 min, $M+H^+$ = 447.

Ejemplo 155

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)acetamida 155

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143 se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con la bromo-acetamida y se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto 155 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,95 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 2,21 Hz, 1 H);

7,18 (d, J = 8,31 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,71-5,63 (m, 1 H); 5,45 (s, 1 H); 4,54 (t, J = 5,98 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 7,28 Hz, 2 H); 3,81-3,72 (m, 1 H); 3,38 (t, J = 6,84 Hz, 2 H); 3,22 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM: R_T =5,84 min, $M+H^+$ = 408.

Ejemplo 156

N-(azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 156

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 126 se hace reaccionar el ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico con el 3-aminoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, se suspende el producto en bruto en DCM, se trata con la resina de carbonato MP y se agita durante 1,5 h. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con vacío y se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 156 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,11 (d, J = 6,84 Hz, 1 H); 8,46 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 8,05 (t, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,90-7,85 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,62-5,53 (m, 1 H); 4,82-4,73 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,76 Hz, 2 H); 3,95-3,81 (m, 4 H); 3,25 (t, J = 5,78 Hz, 2 H); 1,50 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LC-EM R_T =6,45 min, $M+H^+$ = 394.

Ejemplo 157

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepina 157

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152 se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-

[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con la vinil-sulfona, obteniéndose el compuesto 157 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (d, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J = 8,32, 2,21 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,30 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,60-5,51 (m, 1 H); 4,48 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 3,20-3,10 (m, 6 H); 3,03 (s, 3 H); 2,83 (t, J = 6,83 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LC-EM: R_T =5,99 min, $M+H^+$ = 457.

Ejemplo 158

N-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 158

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133 se hace reaccionar el ácido 2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (60 mg, 0,1 mmoles) con la metilamina 2 M (0,26 ml) en THF, obteniéndose el compuesto 158. LC-EM (ESI+): m/z 393 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,49 (d, J = 4,2, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,52 (d, J = 1,4, 1H), 5,90 (q, J = 8,8, 2H), 4,57 (dd, J = 11,5, 5,4, 4H), 2,79 (d, J = 4,5, 3H).

Ejemplo 159

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 159

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133, se hace reaccionar el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxílico (100 mg, 0,3 mmoles) con la metilamina 2 M (0,59 ml) en THF, obteniéndose el compuesto 159. LC-EM

(ESI+): m/z 353 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,54 – 8,39 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 18,0, 11,2, 1H), 7,67 – 7,46 (m, -1H), 6,47 (d, J = 33,7, -2H), 5,94 – 5,78 (m, -2H), 4,68 – 4,47 (m, -4H), 3,52-3,55 (s, -3H), 2,90 – 2,68 (m, 1H), 1,47 (t, J = 13,6, 6H).

Ejemplo 160

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 160

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 182, se condensa la 10-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 187 con el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto 160. EM = 362,3. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,57 (t, J = 4,0, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 4H), 7,56 (dt, J = 11,2, 5,6, 1H), 7,06 (t, J = 8,6, 1H), 5,81 (p, J = 6,6, 1H), 4,53 (d, J = 9,5, 4H), 1,53 (d, J = 6,6, 7H).

Ejemplo 161

2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-10-carboxamida 161

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del compuesto 72 y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol se obtiene el compuesto 161. EM (ESI+) = 478,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,41 (s, 4H), 3,55 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 162

(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metanona 162

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxílico y el 2-(piperazin-1-il)etanol se obtiene el compuesto 162. EM (ESI+) = 522,2.

Ejemplo 163

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 163

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133, se hace reaccionar el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxílico (20 mg, 0,06 mmoles) con el 2-amino-2-metil-1-propanol (11 mg, 0,12 mmoles) en THF, obteniéndose la N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 163. LC-EM (ESI+): m/z 411 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,95 (d, J = 22,3, 2H), 7,64 – 7,45 (m, 3H), 5,86 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,88 (t, J = 6,0, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 4H), 3,58 – 3,45 (m, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 164

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-(S-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carboxamida 164

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 109, a partir del ácido 2-(1-(S-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-

[1,4]oxazepina-10-carboxílico y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol se obtiene el compuesto 164. EM (ESI+) = 487,1.

Ejemplo 165

N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 165

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133, se hace reaccionar el ácido 2-(1-(2-cloro-fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (20 mg, 0,06 mmoles) con el 2-amino-2-metil-1-propanol (11 mg, 0,12 mmoles) en THF, obteniéndose el compuesto 165. LC-EM (ESI+): m/z 480 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 – 7,48 (m, 6H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 4,85 (t, J = 6,1, 1H), 4,47 (d, J = 9,0, 4H), 3,49 (d, J = 6,0, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 166

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(piridin-4-ilmetil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d]-[1,4]oxazepina 166

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 128, se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con el piridina-4-carboxaldehído, se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 20% en acetato de etilo) y se tritura en ciclohexano, obteniéndose el compuesto 166 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,55 (d, J = 5,20 Hz, 2 H); 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 7,30-7,24 (m, 3 H); 7,21-7,12 (m, 1 H); 6,88-6,83 (m, 1 H); 5,73-5,65 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,89-3,74 (m, 3 H); 3,71 (s, 2 H); 3,30 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H);

1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LC-EM (método F): R_T =6,07 min, $M+H^+$ = 442.

Ejemplo 167

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(1-isopropil-azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 167

Se agita a t.amb. durante 1 h una solución de la azetidin-3-ilamida del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (0,15 g, 0,38 mmoles), la acetona (84 µl, 1,14 mmoles), el ácido acético (22 µl), el metanol (1 ml) y el DCM (1 ml). Se añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,2 g, 0,95 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 72 h. Se añaden más cantidad de acetona (84 µl) y tamices moleculares de 4Å, se continúa la agitación durante 1 h y se añade más triacetoxiborhidruro sódico (0,2 g, 0,95 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h y se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con MeOH al 10% en DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), se tritura en éter de dietilo y se recristaliza en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto 167 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, CDCl3): δ = 8,47 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,44, 2,24 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,43 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,72-5,64 (m, 1 H); 4,74-4,67 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,67 Hz, 2 H); 3,68 (t, J = 7,42 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,69 Hz, 2 H); 3,12 (s, 2 H); 2,38 (t, J = 7,02 Hz, 1 H); 1,61 (d, J = 6,61 Hz, 6 H);

0,98 (d, J = 6,21 Hz, 6 H). LC-EM (método F): R_T = 6,82 min, $M+H^+$ = 436.

Ejemplo 168

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metoxi-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 168

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133, se hace reaccionar el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxílico (20 mg, 0,06 mmoles) con el clorhidrato de la metoxiamina (9,8 mg, 0,12 mmoles) en THF, obteniéndose el compuesto 168. LC-EM (ESI+): m/z = 369 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (t, J = 16,8, 1H), 7,95 (d, J = 26,9, 2H), 7,49 (dd, J = 20,1, 18,6, 2H), 5,86 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 4,56 (d, J = 2,8, 4H), 3,72 (s, 2H), 1,61 – 1,32 (m, 5H).

Ejemplo 169

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)etanol 169

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 142 se hace reaccionar el 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azuleno con el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano, obteniéndose el compuesto 169 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J = 8,35, 2,22 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,62-5,54 (m, 1 H); 4,83 (s, 1 H); 4,50 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 4,06 (s, 2 H); 3,94 (t, J = 8,52 Hz, 1 H); 3,70 (s, 2 H); 3,51 (s, 3 H); 3,18 (t, J = 6,05 Hz, 2 H); 2,94 (s, 2 H); 1,49 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LC-EM (método F): R_T =6,01 min, $M+H^+$ = 395.

Ejemplo 170

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]pirazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol 170

Se calienta a 55°C durante 30 h una mezcla del 9-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno (200 mg, 0,55 mmoles), el propionato de 2-bromo-2-metilo (71 µl, 0,55 mmoles), la TEA (75 µl, 0,55 mmoles) en DMF y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre MeOH al 10% en DCM y agua, se extrae la fase acuosa con MeOH al 10% en DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionato de metilo (56 mg, 23%). A una solución del 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionato de metilo (56 mg, 0,12 mmoles) en THF (1,5 ml) se le añade a -78°C el DIBAL (solución 1,5 M en tolueno, 0,24 ml, 0,36 mmoles) y se deja calentar la mezcla a t.amb. durante 18 h. Se enfría la mezcla a 0°C, se añade por goteo más cantidad de DIBAL (0,12 ml, 0,18 mmoles) y se continúa la agitación durante 45 min. Se trata la mezcla reaccionante con la adición de MeOH (0,5 ml) y después una solución acuosa saturada de la sal de Rochelle (0,5 ml), se diluye con EtOAc, se filtra a través de Celite® y se lava con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se somete el residuo a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5% (+NH_3 2 M) en DCM), obteniéndo-

se el compuesto 170 en forma de sólido blanco (27 mg, 53%). RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,95 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 2,23 Hz, 1 H); 7,17 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,02 Hz, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 3,43 (s, 2 H); 3,28 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); 1,04 (s, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM (método F): R_T =6,43 min, $M+H^+$ = 423.

Ejemplo 171

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-(1-(2-(metilsulfonil)etil)azetidin-3-il)-4,5-dihidrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pirazol 171

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152, se hace reaccionar el compuesto 63 con la vinil-sulfona. Se somete el producto en bruto a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_6-fenilo, gradiente de metanol del 40 al 90% en agua + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 171 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,42 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,64 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,80 Hz, 1 H); 7,38-7,32 (m, 1 H); 7,29 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 1,71 Hz, 1 H); 6,91 (dd, J = 8,25, 1,80 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,11 Hz, 2 H); 3,76-3,41 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 7,36 Hz, 5 H); 3,05 (s, 4 H); 2,88 (t, J = 6,91 Hz, 2 H). LC-EM (método F): R_T = 7,25 min, $M+H^+$ = 527.

Ejemplo 172

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-acetamida 172

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143, se hace reaccionar el compuesto 63 con la bromoacetamida, se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto 172 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,42 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,63 (ddd, J = 10,33, 9,01, 2,79 Hz, 1 H); 7,39-7,27 (m, 2 H); 7,11 (s, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,89 (m, 2 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,02 Hz, 2 H); 3,62-3,52 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 6,65 Hz, 2 H); 3,10-2,98 (m, 4 H). LC-EM (método F): R_T = 7,00 min, $M+H^+$ = 478.

Ejemplo 173

N-hidroxi-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 173

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133, se hace reaccionar el ácido 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxílico (20 mg, 0,06 mmoles) con el clorhidrato de la hidroxilamina (8 mg, 0,1 mmoles) en THF, obteniéndose el compuesto 173. LC-EM (ESI+): m/z 355 (M+H).

Ejemplo 174

2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxamida 174

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 133 se hace reaccionar el ácido 2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (30 mg, 0,07 mmoles) con la metilamina 2 M (0,06 ml) en THF, obteniéndose el compuesto 174. LC-EM (ESI+): m/z 422 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ =

8,52 (t, J = 9,7, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,4, 1H), 4,50 (d, J = 7,7, 3H), 2,74 (t, J = 17,2, 3H).

Ejemplo 175

2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 175

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152, se hace reaccionar el clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno con la vinil-sulfona. Se disuelve el producto en bruto en DCM y se trata con HCl 4 N. Después de agitar durante 10 min se añade el éter de dietilo y se recoge por filtración el sólido precipitado, obteniéndose el compuesto 175 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,63 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,90 Hz, 1 H); 7,72 (t, J = 9,62 Hz, 1 H); 7,42 (t, J = 8,57 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,33 Hz, 1 H); 7,11 (dd, J = 8,45, 2,37 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 3,82 (t, J = 7,50 Hz, 2 H); 3,76-3,63 (m, 2 H); 3,59 (d, J = 9,30 Hz, 2 H); 3,16 (s, 3 H); 3,14 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 5,04 Hz, 2 H); 2,66 (s, 1 H); 1,96-1,76 (m, 4 H). LC-EM (método F): R_T = 7,54 min, $M+H^+$ = 555.

Ejemplo 176

2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 176

En un reactor de tipo vial se introducen el 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-

1,2-diaza-benzo[e]azuleno (160 mg, 0,43 mmoles), el 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (165 mg, 0,51 mmoles), el carbonato de cesio (279 mg, 0,85 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y el DCM (17 mg, 5 % molar), se conecta al vacío y se rellena con nitrógeno. Se añaden el THF (5 ml) y agua (1 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y agua, se separa la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 30% en ciclohexano), obteniéndose el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azuleno (134 mg, 64%).

Se disuelve el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (134 mg, 0,27 mmoles) en éter de dietilo (5 ml) y se trata con HCl 1 M en éter de dietilo (1 ml) y metanol (5 ml). Después de 30 min se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 176 en forma de sólido de color crema pálido (105 mg, 86%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,32 (s, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,39 (dd, J = 8,24, 1,74 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 1,68 Hz, 1 H); 5,46-5,36 (m, 1 H); 4,34 (t, 2 H); 4,17 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,78 (t, J = 5,58 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 4,91 Hz, 2 H); 1,52 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). No se observa 1 protón intercambiable. LC-EM (método F): R_T = 10,68 min, $M+H^+$ = 406.

Ejemplo 177

1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol 177

Se trata una mezcla del clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,21 mmoles), el perclorato de litio (22 mg, 0,21 mmoles) y la DIPEA (72 µl, 0,41 mmoles) en THF (3 ml) con el 2,2-dimetil-oxirano (183 µl, 2,06 mmoles) y agua (150 µl). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo resultante entre DCM y agua, se separa la fase orgánica y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 40 al 100% en ciclohexano) y se tritura en una mezcla de MeOH y agua, obteniéndose el compuesto 177 en forma de sólido blanco (58 mg, 54%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,44 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,76, 5,90 Hz, 1 H); 7,61 (ddd, J = 10,27, 8,88, 2,78 Hz, 1 H); 7,36-7,30 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,31 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,38, 2,35 Hz, 1 H); 6,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 4,06 (s, 1 H); 3,12-3,02 (m, 4 H); 2,31-2,19 (m, 5 H); 1,60-1,48 (m, 4 H); 1,15 (s, 6 H). LC-EM (método F): R_T = 7,75 min, $M+H^+$ = 521.

Ejemplo 178

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-acetamida 178

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143 se hace reaccionar el clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno con la bromo-acetamida. Se

somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 50 al 100% en ciclohexano). Se reúnen las fracciones puras, se concentran con vacío, se disuelve el residuo resultante en DCM y se trata con HCl 4 M en dioxano y éter de dietilo. Se recoge el precipitado resultante por filtración, obteniéndose el compuesto 178 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d6): δ = 9,86 (s, 1 H); 8,48-8,43 (m, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,93 Hz, 1 H); 7,74-7,63 (m, 2 H); 7,41-7,34 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,30 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 8,45, 2,35 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,39 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,00 Hz, 2 H); 3,98 (d, J = 4,37 Hz, 2 H); 3,60 (t, J = 12,26 Hz, 2 H); 3,24-3,13 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 4,95 Hz, 2 H); 2,69-2,61 (m, 1 H); 1,87 (s, 4 H). LC-EM (método F): R_T = 7,46 min, $M+H^+$ = 506.

Ejemplo 179

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-etanol 179

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 142 se hace reaccionar el clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno con el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano, obteniéndose el compuesto 179 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,86 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,94 Hz, 1 H); 7,72 (td, J = 9,64, 2,83 Hz, 1 H); 7,43-7,37 (m, 1 H); 7,21 (d, J = 2,28 Hz, 1 H); 7,09 (dd, J = 8,45, 2,36 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,40 Hz, 1 H); 5,37 (t, J = 4,89 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,83 (d, J = 5,48 Hz, 2 H); 3,65 (d, J = 12,04 Hz, 2 H); 3,23 (m, 2 H); 3,10 (m, 4 H); 2,69-

2,60 (m, 1 H); 2,01-1,80 (m, 4 H). LC-EM (método F): R_T = 7,55 min, $M+H^+$ = 493.

Ejemplo 180

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 180

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 182 se desgasifica con vacío / burbujeo de argón (3 x) una solución del 8-compuesto 52 (7,84 g, 20,95 mmoles), el 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (11,15 g, 41,90 mmoles) y el carbonato de cesio (20,47 g, 62,8 mmoles) en dioxano (380 ml) y agua (38 ml). Se añade el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), el DCM (1,71 g, 2,09 mmoles) y se calienta a reflujo la mezcla reaccionante durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (250 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío, obteniéndose una suspensión marrón oscura. Se tritura la suspensión con IPA caliente (~50 ml), se deja enfriar a t.amb. y se filtra. Se lava el sólido con IPA frío (~30 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto 180 en forma de sólido blanco mate (6,6 g, 73%). LS/EM (ESI+): m/z 434 (M+H). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,28 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,0, 6,5, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,52 (q, J = 6,2, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 181

2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida 181

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143, se hace reaccionar el compuesto 64 con la bromoacetamida, se somete el producto en bruto a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_{18}, gradiente de MeOH del 10 al 90% en agua + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 181 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,33 (s, 1 H); 8,21-8,14 (m, 2 H); 8,04 (s, 1 H); 7,21 (dd, J = 8,42, 1,92 Hz, 2 H); 7,12-7,02 (m, 2 H); 5,44-5,36 (m, 1 H); 4,32 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 3,80-3,61 (m, 3 H); 3,30 (t, J = 7,44 Hz, 2 H); 3,16-3,09 (m, 4 H); 1,52 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LC-EM (método F): R_T = 6,49 min, $M+H^+$ = 408.

Ejemplo 182

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 182

Se introducen en un vial de microondas de 10 ml el compuesto 194 (0,210 g, 0,56 mmoles), el acetato potásico (0,17 g, 1,68 mmoles), el MeCN (1 ml) y agua (2 ml). Se purga a fondo la mezcla con N_2. Se añade una solución del 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,271 g, 0,84 mmoles) en MeCN (1 ml) y después el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,056 mmoles) y se sella el vial inmediatamente. Se irradia la mezcla con microondas a 150°C durante 20 minutos. El análisis LC-EM indica que la conversión es completa (se ob-

serva una pequeña cantidad del producto des-THP). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y agua y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía ISCO empleando MeOH al 10% en EtOAc, obteniéndose 170 mg, 0,35 mmoles (62%) de producto en forma de sólido espumoso blanco, que se disuelve inmediatamente en DCM (2 ml) y se trata con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,35 ml). Se genera un precipitado blanco durante la adición. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se disuelve en DMF/H_2O. Se purifica esta mezcla por HPLC en fase inversa, obteniéndose 105 mg (rendimiento = 74%) del compuesto 182 en forma de sólido blanco parcialmente cristalino. LS/EM (ESI+): m/z = 406 (M+H). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,91 (dq, J = 13,3, 6,7, 1H), 4,91 (t, J = 5,3, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 (q, J = 5,4, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 183

1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol 183

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 177 se hace reaccionar el compuesto 63 con el 2,2-dimetil-oxirano, obteniéndose el compuesto 183 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,45 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,66 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,79 Hz, 1 H); 7,40-7,34 (m, 1 H); 7,31 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,00 (d, J = 1,69 Hz, 1 H);

6,93 (dd, J = 8,25, 1,78 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,79 (t, J = 7,52 Hz, 2 H); 3,64 (t, J = 7,75 Hz, 1 H); 3,35 (t, 2 H); 3,08 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 2,35 (t, 2 H); 1,10 (s, 6 H). LC-EM (método F): R_T = 7,45 min, $M+H^+$ = 493.

Ejemplo 184

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 184

Al compuesto 40 (1,0 g, 2,7 mmoles), el 1-isopropil-1H-1,2,4-triazol (0,30 g, 2,7 mmoles), el CuI (1,5 g, 8,1 mmoles), el $Pd(OAc)_2$ (0,061 g, 0,27 mmoles) y el carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmoles) se les añade la DMF (26 ml). En un vial sellado se mantiene la mezcla reaccionante en agitación y se calienta a 100°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla de hidróxido amónico/agua (1:2) y EtOAc y se filtra a través de un lecho de gel de sílice. Se separan las fases y se extrae la porción acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con hidróxido amónico (1:2), agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc, obteniéndose el compuesto 184 (0,270 g, 28%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,97 (d, J = 35,2, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, J = 1,7, 1H), 5,99 – 5,70 (m, 1H), 4,57 (q, J = 5,9, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 354,1 (M+H).

Como alternativa se trata el compuesto 42 (370 mg, 1,3 mmoles) en dimetoxietano (3 ml) con la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1 ml, 7,5 mmoles) y se calienta a 90°C durante 0,5 h. El análisis LC-EM indica la presencia del producto principal deseado. Después de enfriar, se concentra la

mezcla reaccionante, obteniéndose la acilamidina en bruto, que se suspende en ácido acético (2,3 ml) y se trata con el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,29 g, 2,5 mmoles). Se calienta la mezcla a 75°C durante 30 min, se enfría a t.amb. y se concentra. Se purifica por cromatografía ISCO empleando EtOAc al 100%, obteniéndose el compuesto 184 (0,32 g, rendimiento = 70%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, J = 1,7, 1H), 5,85 (dq, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,57 (q, J = 6,0, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 185

2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 185

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 184 se hacen reaccionar el compuesto 40 y el trifluoretil-triazol (1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-tri-azol). Se precipita el producto en EtOAc y se recoge por filtración, obteniéndose el compuesto 185 (393 mg, 40%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,51 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6, 1H), 5,89 (q, J = 8,8, 2H), 4,64 – 4,49 (m, 4H), 3,87 (s, 3H). EM (ESI(+)): m/z 394,0 (M+H).

Como alternativa y con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 184 se hace reaccionar el compuesto 42 con la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina y después se trata con el clorhidrato de la trifluoretilhidrazina en ácido acético, obteniéndose el compuesto 185 (rendimiento = 65%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,51 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6,

1H), 5,89 (q, J = 8,8, 2H), 4,65 – 4,45 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,58 – 3,37 (m, 7H).

Ejemplo 186

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 186

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, por reacción de Suzuki de la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina y el 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se obtiene el compuesto 186 en forma de sólido cristalino blanco, en un rendimiento del 72% después de la eliminación del grupo THP en medio ácido. LS/EM (ESI+): m/z 420 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,83 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,91 (t, J = 5,3, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 (q, J = 5,6, 2H), 1,48 (t, J = 9,0, 6H).

Ejemplo 187

10-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 187

A la 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina (1,5 g, 3,8 mmoles), el 1-isopropil-1H-1,2,4-triazol (0,40 g, 3,0 mmoles), el CuI (1,8 g, 9,5 mmoles), el $Pd(OAc)_2$ (0,071 g, 0,32 mmoles) y el carbonato de cesio (2,6 g, 7,9 mmoles) se les añade la DMF (20 ml). En un vial sellado se mantiene la mezcla reaccionante en agitación y se calienta a 100°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc y se filtra a través de Celite®. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida.

Al residuo en bruto se le añade EtOAc y se recoge el sólido por filtración. Se concentra el líquido filtrado, se disuelve el material en bruto en DMF y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 187 (64 mg, 5%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (dd, J = 47,5, 31,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7, 1H), 5,74 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,76 – 4,33 (m, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 374,0 (M+H).

Ejemplo 188

[4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-metanol 188

A una mezcla agitada del compuesto 68 (97 mg, 0,1873 mmoles) en IMS (3 ml) se le añade a t.amb. la DIPEA (165 µl, 0,94 mmoles) y la vinil-sulfona (18 µl, 0,206 mmoles). Después de 3 h se elimina el disolvente con vacío y se somete el residuo a HPLC (columna Gemini C_6-fenilo, gradiente del 10 al 60%, rampa de 20 min), obteniéndose el compuesto 188 (63 mg, 53%). RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,42-8,39 (1 H, m), 8,23 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,80 (1 H, td, J = 8,77, 5,87 Hz), 7,53 (1 H, ddd, J = 10,34, 8,85, 2,77 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,40 Hz), 7,33-7,27 (1 H, m), 7,12 (1 H, dd, J = 8,59, 2,48 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 8,55, 4,83 Hz), 4,17 (2 H, t, J = 5,04 Hz), 3,22-3,14 (6 H, m), 3,02 (2 H, t, J = 5,09 Hz), 2,98 (3 H, s), 2,02 (2 H, s), 1,72 (4 H, s). 2 protones quedan ocultos por el pico de agua. LC-EM (método F): R_T = 6,57 min, $M+H^+$ = 585.

Ejemplo 189

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 189

Se disuelve el clorhidrato del 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (250 mg, 0,52 mmoles) en DMF (3 ml), se trata con el carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmoles) y el propionato de 2-bromo-2-metilo (333 µl, 2,58 mmoles) y se calienta a 80°C durante 20 h. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 20 al 70% en ciclohexano), obteniéndose el 2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azulen-9-il}-piperidin-1-il)-2-metil-propionato de metilo. Se disuelve el compuesto intermedio 2-metil-propionato de metilo (195 mg, 0,355 mmoles) en THF (5 ml) y se enfría la solución a 0°C. Se añade por goteo el hidruro de litio y aluminio (0,533 ml, solución 1 M en THF) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y a t.amb. durante 90 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade agua, se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_6-fenilo, gradiente de metanol del 30 al 60% en agua + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 189 en forma de sólido blanco (123 mg, 70%). RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,40 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,79 (1 H, td, J = 8,76, 5,90 Hz), 7,64-7,57 (1 H, m), 7,34-7,28 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 2,29 Hz), 7,03 (1 H,

dd, J = 8,38, 2,33 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 4,16 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,35 (2 H, s), 3,14 (3 H, d, J = 11,68 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 2,38-2,23 (3 H, m), 1,63 (2 H, d, J = 12,48 Hz), 1,53-1,39 (2 H, m), 1,03 (6 H, s). LC-EM (método F): R_T = 7,89 min, $M+H^+$ = 521.

Ejemplo 190

1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 190

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, por reacción de Suzuki de la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina y el 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol se obtiene el compuesto 190. LS/EM (ESI+): m/z 448 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 – 5,70 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 191

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)azetidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 191

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152 se hace reaccionar el compuesto 65 con la vinil-sulfona, obteniéndose el compuesto 191 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,83 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,99-5,89 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,78-3,70 (2 H, m), 3,71-3,62 (1 H, m), 3,25-3,18 (2 H, m),

3,04 (3 H, s), 3,02-2,95 (4 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 6,64 Hz). LC-EM (método F): R_T = 5,58 min, $M+H^+$ = 457.

Ejemplo 192

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-acetamida 192

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143 se hace reaccionar el compuesto 65 con la bromoacetamida. Se somete el producto en bruto a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM) y se tritura en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 192 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,46 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, J = 8,32, 1,84 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 1,79 Hz), 6,89 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 5,44 (1 H, s), 4,48-4,45 (2 H, m), 4,43-4,40 (2 H, m), 3,86-3,78 (2 H, m), 3,73-3,63 (1 H, m), 3,38-3,31 (2 H, m), 3,20 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,64 Hz). LC-EM (método F): R_T = 5,45 min, $M+H^+$ = 408.

Ejemplo 193

(1-aminociclopropil)(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)metanona 193

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 127, se hace reaccionar el compuesto 65 con el ácido 1-terbutoxicarbonil-amino-ciclopropanocarboxílico. Se somete el producto en bruto a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_{18}, gradiente de MeOH del 20 al 95% en H_2O + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 193 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,36 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,88-7,86 (2 H, m), 7,14 (1 H, dd, J = 8,35, 1,82 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,50-4,44 (4

H, m), 3,83-3,71 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (2 H, d, J = 4,13 Hz), 0,67 (2 H, d, J = 4,01 Hz). No se ven 2 protones intercambiables. 4 protones quedan ocultos por el pico de agua. LC-EM (método F): R_T = 6,73 min, $M+H^+$ = 434.

Ejemplo 194

9-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 194

Se recoge el compuesto 43 (4,93 g, 16,0 mmoles) en la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (25 ml, 0,18 moles) y el 1,2-dimetoxietano (66,5 ml, 0,640 moles). Se agita la mezcla heterogénea muy vigorosamente y se calienta a 65°C durante 1 h. El análisis LC-EM indica que el consumo del material inicial es completo al final de este período. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se utiliza en el siguiente paso de la reacción sin más purificación. Se suspende el producto en bruto de la reacción previa (5,8 g, 16,0 mmoles) en ácido acético glacial (53,2 ml) y se le añade el clorhidrato de la isopropilhidrazina (4,36 g, 39,4 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 2 h. Se enfría el matraz de reacción a t.amb. y se elimina el disolvente con vacío. Se carga el residuo resultante seco en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía ISCO (columna de 120 g, EtOAc al 100%). Se aíslan en total 2,3 g (rendimiento = 39%) del compuesto 194 en dos pasos. LC-EM (ESI+): m/z 376 (M+H, con isótopo haluro). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,6, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,30 (d, J = 2,0, 1H), 5,85 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,55 (d, J = 15,5, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Como alternativa a una suspensión de la 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-

1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (8,52 g, 23,5 mmoles) en ácido acético (50 ml) se le añade el clorhidrato de la isopropilhidrazina (3,37 g, 30,5 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre agua (500 ml) provocando la precipitación del producto en forma de sólido blanco mate. Se recoge el producto por filtración, se lava con agua (~200 ml) y se seca con vacío a 45°C durante 16 h, obteniéndose el compuesto 194 en forma de sólido blanco mate (7,88 g, 86%). RMN-H¹ (400 MHz, d_6-DMSO) δ = 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,86 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 4,56-4,52 (4H, m), 1,48 (6H, d, J = 6,6 Hz). LC-EM: R_T = 4,69 min, $M+H^+$ = 374/376. La RMN-H¹ indica que el producto contiene ~5% del 8-yodo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno.

También como alternativa:

Paso 1: clorhidrato del 4-bromo-2-fluor-bencimidato de etilo

Se trata por goteo a 0-5°C una suspensión del 4-bromo-2-fluorbenzonitrilo (25,0 g, 125 mmoles) en IMS (88 ml) con el cloruro de acetilo (71 ml, 1 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se sella el matraz de reacción, se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato del 4-bromo-2-fluor-bencimidato de etilo en forma de sólido blanco (20,3 g, 57%). RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7,93-7,88 (1 H, m), 7,85-7,76 (1 H, m), 7,72-7,64 (1 H, m), 4,60 (2 H, q, J = 7,02 Hz), 1,47-1,38 (3 H, m).

Paso 2: clorhidrato de la 4-bromo-2-fluor-benzamidina

Se satura a 0-5°C una mezcla del clorhidrato del 4-bromo-2-fluor-bencimidato de etilo (20,3 g, 72 mmoles) en IMS (250 ml) con NH_3 (gas), se sella el matraz, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío y se tritura el residuo en éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato de la 4-bromo-2-fluor-benzamidina en forma de sólido blanco (18,1 g, 100%). RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9,26 (4 H, s), 7,92-7,87 (1 H, m), 7,71-7,62 (2 H, m).

Paso 3: 1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona

A una solución del 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (33 g, 300 mmoles) en THF se le añade por goteo a -10°C durante 45 min el n-butil-litio (145 ml, 2,5 M, 360 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se añade la DMA (35 ml), se deja calentar la mezcla a t.amb. y se agita durante 1 h. Se trata la suspensión resultante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (300 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona en forma de aceite anaranjado pálido (40,1 g, 87%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,93 (1 H, s), 5,58-5,46 (1 H, m), 2,72 (3 H, d, J = 0,78 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,61, 0,78 Hz).

Paso 4: 2-bromo-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona

A una solución de la 1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (10 g, 65,3 mmoles) en ácido acético (1 ml) y THF (100 ml) se le añade una solución de PTT (tribromuro de feniltrimetilamonio, 24,5 g, 65,3 mmoles) en THF (100 ml) durante 20 min. Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C y

se enfría a t.amb. Se concentra la mezcla resultante con vacío y se reparten los productos entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo que se somete a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 20% en ciclohexano), obteniéndose la 2-bromo-1-(2-iso-propil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-etanona en forma de aceite (5,4 g, 36%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,98 (1 H, s), 5,53-5,42 (1 H, m), 4,69 (2 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Paso 5: 5-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol

A una mezcla agitada rápidamente a reflujo durante 15 min del clorhidrato de la 4-bromo-2-fluor-benzamidina (9,84 g, 38,8 mmoles), hidrogenocarbonato potásico (15,6 g, 154,8 mmoles), THF (98 ml) y agua (16 ml) se le añade una solución de la 2-bromo-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (9,0 g, 38,8 mmoles) en THF (19 ml). Se agita a reflujo la mezcla resultante durante 18 h y se concentra con vacío. Se trata el residuo resultante con agua y se recoge por filtración el sólido formado, se lava (agua, mezcla 1:1 de éter de dietilo:ciclohexano y éter de dietilo), obteniéndose el 5-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol en forma de sólido marrón (10,1 g, 74%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,21-8,14 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,47-7,38 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 5,91 (1 H, ancha s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Se trata una solución del 5-[2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (10,0 g, 28,6 mmoles) en DMF (100 ml) con el carbonato de etileno (5,3 g, 60,1 mmoles) y el carbonato de cesio (13,9 g, 42,5 mmoles) y

se calienta a 100°C durante 72 h. Se le añade más cantidad de carbonato de cesio (9,0 g, 27,5 mmoles) y agua (0,5 ml), se continúa calentando durante 24 h y se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reparte el residuo resultante entre DCM y agua, se aísla la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, MeOH al 1% en DCM), obteniéndose el compuesto 194 en forma de sólido blanco mate (5,78 g, 58%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,04 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50-7,38 (3 H, m), 5,93-5,84 (1 H, m), 4,07-4,02 (2 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 1,53-1,46 (6 H, m).

Ejemplo 195

1-(4-(2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 195

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 182 se condensa la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina con el 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol, obteniéndose el compuesto 195. Rendimiento = 22%. EM (ESI+) = 447,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,4, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (dd, J =8,4, 1,7, 1H), 7,25 (d, J = 1,7, 1H), 7,00 (d, J = 0,6, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,42 (d, J = 6,7, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 196

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida 196

Se aplica un procedimiento similar al descrito para la obtención del compuesto 215 para la obtención del compuesto 196 en forma de sólido cristalino blanco en un rendimiento total = 72% a partir de la 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina. LS/EM (ESI+): m/z 461 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,35 (d, J = 1,7, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,82 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,52 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 197

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida 197

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152 se hace reaccionar el compuesto 65 con la N,N-dimetil-etenosulfonamida, obteniéndose el compuesto 197 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ = (ppm) = 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,67 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,83 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,80-3,72 (2 H, m), 3,72-3,64 (1 H, m), 3,27-3,19 (2 H, m), 3,02-2,89 (4 H, m), 2,87 (6 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LC-EM (método F): R_T = 6,35 min, $M+H^+$ = 486.

Ejemplo 198

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida 198

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143 se hace reaccionar el compuesto 65 con la 2-cloro-N,N-

dimetilacetamida, el producto en bruto se somete a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 6% en DCM), obteniéndose el compuesto 198 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,71 Hz), 7,60 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 6,01-5,91 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,99-3,90 (2 H, m), 3,86-3,77 (1 H, m), 3,46-3,38 (4 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LC-EM (método F): R_T = 5,87 min, $M+H^+$ = 436.

Ejemplo 199

9-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina 199

Se disuelve el 2-amino-2-metil-1-propanol (0,20 g, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano (2,2 ml) y se le añade el NaH (al 60% en aceite mineral, 0,0942 g). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. A esta mezcla se le añade el 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 184 (0,40 g, 1,1 mmoles) en THF/DMF (1:1, 10 ml). Se agita toda la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se diluye con EtOAc. Se extrae, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se disuelve en cloruro de metileno (10 ml, 200 mmoles), se enfría a 0°C y se trata por goteo con cloruro de tionilo (0,314 ml, 4,30 mmoles). Después de la adición, se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h. Se concentra con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 199 (209 mg, rendimiento = 48%). LC-EM (ESI+): m/z 393 (M+H). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ =

8,47 (d, J = 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,5, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,45 (d, J = 1,6, 1H), 5,85 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,55 (dd, J = 10,6, 6,4, 4H), 4,12 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 200

N-isopropil-2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-azetidin-1-il)acetamida 200

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143 se hace reaccionar el compuesto 65 con la 2-cloro-N-isopropil-acetamida. Se somete el producto en bruto a HPLC en fase inversa (columna Gemini C_{18}, gradiente de MeOH del 0 al 70% en H_2O + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 200 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,46 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,82 Hz), 6,94-6,92 (1 H, m), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,49-4,40 (4 H, m), 4,12-4,02 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 7,51 Hz), 3,82-3,71 (1 H, m), 3,41 (2 H, t, J = 7,23 Hz), 3,23 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,57 Hz). No se ve 1 protón intercambiable. LC-EM (método F): R_T = 6,8 min, $M+H^+$ = 450.

Ejemplo 201

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidin-1-il)-etanol 201

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 142 se hace reaccionar el compuesto 63 con el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano, se somete el producto en bruto a cromatografía HPLC en fase inversa (columna Gemini C_{18}, gradiente de MeOH del 10 al 90% en agua + HCO_2H al 0,1%), obteniéndose el compuesto 201 en forma de sólido blanco. RMN-H^1

(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,41 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,80 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,62 (ddd, J = 10,34, 9,02, 2,81 Hz, 1 H); 7,37-7,31 (m, 1 H); 7,28 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 1,73 Hz, 1 H); 6,89 (dd, J = 8,25, 1,81 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,03 Hz, 2 H); 3,69 (t, J = 7,37 Hz, 2 H); 3,60 (dt, J = 15,08, 7,40 Hz, 1 H); 3,39 (t, J = 6,62 Hz, 1 H); 3,23 (t, J = 7,74 Hz, 2 H); 3,14 (s, 2 H); 3,05 (t, J = 5,14 Hz, 2 H); 2,61 (t, J = 5,95 Hz, 2 H). LC-EM (método F): R_T = 7,11 min, $M+H^+$ = 465.

Ejemplo 202

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 202

En un vial de microondas que contiene el compuesto 194 (402 mg, 1,07 mmoles) se introducen el acetato potásico (316 mg, 3,22 mmoles) y el DMSO (8 ml, 100 mmoles). Se purga la mezcla reaccionante a fondo con nitrógeno, se le añade el éster boronato del bispinacol (310 mg, 3,22 mmoles) y después el complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con DCM (87,7 mg, 0,107 mmoles) y se sella el vial. Se calienta el vial en un baño de aceite durante 24 horas. El análisis LC-EM indica que la conversión es completa. Se filtra a través de Celite® con una mezcla 8/2 de DCM/metanol y se concentra con vacío. Cromatografía flash con metanol del 0 al 5% en DCM. Se concentra con vacío, obteniéndose la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (117 mg, rendimiento = 26%).

En un vial de microondas se mezclan la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-

borolan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (113 mg, 0,268 mmoles), el 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, el compuesto 54 (88,14 mg, 0,40 mmoles), el cloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (21,90 mg, 0,027 mmoles), el 1,2-dimetoxietano (3,0 ml, 29 mmoles) y el carbonato de cesio 1 M en agua (0,54 ml, 0,5 mmoles) y se irradia con microondas a 140°C durante 15 minutos. El análisis LC-EM indica que se ha completado la reacción. Se filtra a través de un filtro de papel y después a través de un cartucho de gel de sílice. Se concentra con vacío y se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto 202 (13,7 mg, rendimiento = 12%).

Como alternativa, en atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto 224 (300 mg, 0,75 mmoles) y el Cs_2CO_3 (733 mg, 2,25 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el 2,2-dimetiloxirano (2 ml, 22,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 8 h. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte la mezcla resultante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica por CCF preparativa (DCM/MeOH = 10:1), obteniéndose el compuesto 202 en forma de sólido blanco (75,3 mg, rendimiento = 23%). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s 1H), 7,53 (dd, J_1= 1,6 Hz, J_2= 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H). EM = (ESI, m/z) = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo 203

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 203

Se mezclan la 10-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 187 (0,057 g, 0,15 mmoles), el ácido 2-fluorpiridin-3-ilborónico (0,026 g, 0,183 mmoles), el acetato potásico (0,059 g, 0,609 mmoles), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,8 mg, 0,007 mmoles), la DMF (6 ml) y agua (0,6 ml). Se hace burbujear nitrógeno a través la mezcla reaccionante durante 5 minutos. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación, se calienta a 105°C durante 24 horas, se enfría, se diluye con EtOAc y se filtra a través de un lecho de Celite®. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se diluye con EtOAc. Se lava la solución sucesivamente con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en DMF y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina (47 mg, 80%). EM (ESI(+)): m/z = 391,1 (M+H).

A una solución de la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,047 g, 0,12 mmoles) en DME (2 ml) se le añade HCl acuoso del 10% (2 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación, se calienta a 80°C durante 18 horas, se enfría y se concentra a presión reducida. Se disuelve el material en bruto en la DMF y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 203 (25 mg, 55%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 11,82 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,3, 1H), 7,92 (d, J = 6,7, 2H), 7,67 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,38 (d, J = 4,8, 1H), 7,07 (d, J = 8,6, 1H), 6,31 (t, J = 6,7, 1H), 5,81 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,54 (q, J = 5,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 389,1 (M+H).

Ejemplo 204

9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-il)etilsulfonil)azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 204

Se agita durante 1 h el compuesto 65 (200 mg, 0,517 mmoles) en DCM (2 ml) con la trietilamina (145 µl, 1,04 mmoles) y se le añade el cloruro del 2-cloroetanosulfonilo (84 mg, 0,52 mmoles). Después de agitar durante 1 h se añade más cantidad de trietilamina (73 µl, 0,52 mmoles), se agita la mezcla durante 18 h, se diluye con DCM y se lava con agua y salmuera. Se concentra la solución resultante con vacío, formándose un aceite marrón que se emplea para el paso siguiente sin purificación. Se agita a t.amb. durante 18 h una parte del aceite marrón (81 mg, 0,18 mmoles) en 3 ml de IMS con el clorhidrato de la 3-fluor-azetidina (22 mg, 0,22 mmoles) y la trietilamina (56 µl, 0,4 mmoles) y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo resultante en DCM, se lava la solución con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el aceite ligeramente marrón resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 2% en DCM), obteniéndose el compuesto 204 en forma de sólido blanco (37 mg, 40%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,49 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, dd, J = 8,34, 1,88 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,83 Hz), 5,99-5,91 (1 H, m), 5,19-5,13 (0,5 H, m), 5,05-4,99 (0,5 H, m), 4,49-4,46 (2 H, m), 4,45-4,41 (2 H, m), 4,26 (2 H, t, J = 8,24 Hz), 4,06 (2 H, t, J = 7,28 Hz), 3,80-3,63 (3 H, m), 3,27-3,22 (1 H, m), 3,21-3,16 (1 H, m), 3,06-3,00 (2 H, m), 2,97-2,90 (2 H, m), 1,60-1,54 (6 H, m). LC-EM: R_T = 2,94 min, $M+H^+$ = 516.

Ejemplo 205

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-2-metilpropanamida 205

Se trata una suspensión del compuesto 65 (0,23 g, 0,6 mmoles) en agua (2,5 ml) con el cianuro sódico (49,5 mg, 0,6 mmoles) y acetona (60 mg, 0,91 mmoles) en agua (0,25 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h. Se extrae la mezcla cuatro veces con DCM, se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (0,19 g, 76%). LC-EM: R_T = 3,76 min, $M+H^+$ = 418.

Se disuelve el 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (0,17 g, 0,41 mmoles) en H_2SO_4 concentrado (2 ml), se deja la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 3,25 h y se le añade hielo. Se basifica la solución resultante con Na_2CO_3, se le añade más agua y se extrae la mezcla con MeOH al 10% en DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto 205 en forma de sólido blanco (97 mg, 54%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,46 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,39 Hz), 6,95 (1 H, s), 6,01-5,91 (1 H, m), 5,27 (1 H, s), 4,50-4,40 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,33 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,23 (6 H, s). LC-EM: R_T = 2,53 min, $M+H^+$ = 436.

Ejemplo 206

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 206

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 184, se hacen reaccionar la 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina y el 1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol, obteniéndose la 9-bromo-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina (0,109 g, 10%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (t, J = 21,9, 1H), 8,11 (t, J = 7,9, 2H), 7,51 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,0, 1H), 5,88 (q, J = 8,8, 2H), 4,76 – 4,29 (m, 4H). EM (ESI(+)): m/z 413,9 (M+H).

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 182 se hacen reaccionar la 9-bromo-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina y el 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, obteniéndose el compuesto 206 (0,056 g, 48%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,4, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, J = 11,7, 2H), 7,95 (d, J = 8,9, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,28 (d, J = 1,7, 1H), 5,91 (q, J = 8,8, 2H), 4,91 (t, J = 5,3, 1H), 4,54 (dd, J = 10,8, 5,6, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,87 – 3,69 (m, 2H). EM (ESI(+)): m/z 446,1 (M+H).

Ejemplo 207

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol 207

Se añade en último lugar el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (84,0 mg 0,0727 mmoles) a una solución desgasifi-

cada del compuesto 194 (272 mg, 0,727 mmoles) y los regioisómeros 53a y el 53b (600 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml, 100 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el CEM de microondas a 140°C durante 30 minutos y el análisis LC-EM indica que la conversión es completa. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash con metanol del 0 al 100% en DCM. Se concentran los tubos que contienen producto con vacío, obteniéndose 270 mg de los regioisómeros 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina y 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina. Se disuelven estos compuestos inseparables en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agita la solución a t.amb. durante 30 minutos. Se confirma la desprotección completa por análisis LC-EM, obteniéndose los compuestos finales que se purifican por SFC para separar el regioisómero 207 (159,8 mg, rendimiento = 54%, M+1 406,1).

Como alternativa, en atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto 224 (300 mg, 0,75 mmoles) y el Cs_2CO_3 (733 mg, 2,25 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-pirano (0,68 ml, 4,52 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 5 h. Se enfría a t.amb., se vierte la mezcla resultante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica por CCF preparativa (DCM/MeOH = 10:1), obteniéndose la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina en forma de aceite amarillo (250 mg, rendimiento = 68%). LC-EM: (ESI, m/z) = 490 $[M+H]^+$.

A una solución de la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (250 mg, 0,51 mmoles) en EtOH (15 ml) se le añade una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,28 ml, 5,1 mmoles). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 h, se enfría a t.amb. y se concentra. Se lavan los precipitados resultantes con EtOAc, obteniéndose el compuesto 207 en forma de sólido amarillo (115,2 mg, rendimiento = 56%). RMN-H¹ (metano-d_4, 400 MHz) : δ = 9,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 4H), 4,41 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM = (ESI, m/z) = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208

2-(5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol 208

Se añade en último lugar el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (84,0 mg 0,0727 mmoles) a una solución desgasificada del compuesto 194 (272 mg, 0,727 mmoles) y los regioisómeros 53a y el 53b (600 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml, 100 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas CEM a 140°C durante 30 minutos y el análisis LC-EM indica que la conversión es completa. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash con metanol del 0 al 100% en DCM. Se concentran los tubos que contienen producto con vacío, obteniéndose 270 mg de los regioisómeros 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina y 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-

triazol-5-il)-9-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina. Se disuelven estos compuestos inseparables en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se confirma la desprotección completa por análisis LC-EM, obteniéndose los compuestos finales que se purifican por SFC para separar el regioisómero 208 (27 mg, rendimiento = 9%, M+1 = 406,1).

Ejemplo 209

2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-2-il)-10-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 209

Se alquila el compuesto 35 con la 4-(2-cloroetil)-morfolina, obteniéndose la 9-bromo-2-[1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazol-2-il]-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina (rendimiento = 51%, EM = 444,2) que se condensa en condiciones de condensación de Suzuki catalizada con paladio con el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto 209. Rendimiento = 24%. EM = 432,1. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 12,95 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,3, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,3, 1H), 7,21 (d, J = 1,0, 1H), 7,04 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (d, J = 1,0, 1H), 4,72 (t, J= 7,1, 2H), 4,50 (q, J = 5,6, 4H), 3,48 – 3,40 (m, 4H), 2,73 (t, J = 7,1, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 4H).

Ejemplo 210

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina 210

De modo similar al descrito en los procedimientos generales C, se hace reaccionar el compuesto 48 con la 4-(2-(4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. Por purificación de la mezcla reaccionante en bruto por HPLC en fase inversa se obtiene el compuesto 210. LC-EM: 489,2.

Ejemplo 211

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 211

En un vial de microondas se introducen la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (0,180 g, 0,000462 moles) y el carbonato potásico (0,1917 g, 0,001387 moles) en acetonitrilo (2,0 ml, 0,038 moles) y agua (2,0 ml, 0,11 moles). Se desgasifica la mezcla reaccionante por completo y se purga con N_2 durante 5 minutos. Se añaden el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05344 g, 4,624E-5 moles) y el acetato de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etilo (0,1554 g, 0,0005549 moles) y se sella el vial inmediatamente. En el sintetizador de microondas se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 20 minutos. Se diluye la mezcla con DCM y se filtra a través de Celite®. Se añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 211 (34,6 mg) en forma de sólido incoloro. EM (ESI+) = 421,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 5,19 (s, 2H),

4,93 (t, J = 5,3, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 (q, J = 5,6, 2H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 212

2-(3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-1-il)-N-metilacetamida 212

Se trata una solución del compuesto 65 (70 mg, 0,2 mmoles) en NMP (2 ml) con fosfato sódico tribásico (85 mg, 0,6 mmoles) y la N-metil-2-cloro-acetamida (24 mg, 0,22 mmoles) en NMP (0,2 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 18 h. Se introduce la mezcla en un cartucho Isolute® SCX-2 y se eluye con MeOH y NH_3 2 M en MeOH. Se reúnen las fracciones adecuadas y se concentran con vacío, se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto 212 (24 mg, 29%). RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,50 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,99-6,96 (1 H, m), 6,03-5,94 (1 H, m), 4,53-4,49 (2 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 7,77 Hz), 3,81 (1 H, t, J = 7,74 Hz), 3,54 (2 H, t, J = 7,43 Hz), 3,35 (2 H, s), 2,86 (3 H, d, J = 4,93 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LC-EM: R_T = 2,53 min, $M+H^+$ = 422.

Ejemplo 213

1-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 213

En un vial de microondas se introducen la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (0,180 g, 0,000462 moles), el acetato potásico (0,1362 g, 0,001387 moles) en acetonitrilo (2,0 ml, 0,038 moles) y agua (2,0 ml, 0,11 moles). Se des-

gasifica la mezcla reaccionante por completo y se purga con N_2 durante 5 minutos. Se añaden el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,05344 g, 0,00004624 moles) y el 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (0,1477 g, 0,0005549 moles) y se sella el vial inmediatamente. En el sintetizador de microondas se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 20 minutos. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y se filtra a través de Celite®. Se le añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 213 (68,2 mg) en forma de sólido incoloro. EM (ESI+) = 449,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (br, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 214

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 214

Se disuelven el compuesto 36 (157 mg, 0,421 mmoles), el 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (139,9 mg, 0,5258 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68,05 mg, 0,05889 mmoles) en acetonitrilo (2,66 ml, 50,9 mmoles) y en carbonato potásico 2,00 M disuelto en agua (0,421 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante. Se somete la mezcla reaccionante a irradiación por microondas a 150 vatios, a 140°C durante 10 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se extrae con

EtOAc, obteniéndose producto en bruto que se purifica por r-HPLC, obteniéndose el compuesto 214. EM (ESI+) = 433,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,66 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 215

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida 215

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, a partir del compuesto 194 y la 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanamida se obtiene el éster intermedio, 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (más el ácido correspondiente) en un rendimiento del 62%. LS/EM (ESI+): m/z 388 (M+H).

Se trata esta mezcla que contiene el éster y el ácido correspondiente (100 mg, 0,22 mmoles) con hidróxido de litio 1 M en agua (2 ml) y metanol (0,37 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 12 h. Se acidifica con ácido cítrico acuoso al 10% a pH = 5 y se extrae con EtOAc dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan y se concentran. El ácido carboxílico resultante se usa tal cual es sin aplicar más pasos para su purificación. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, OH), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H),

7,36 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 6,0, 4H), 1,72 (d, J = 42,8, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Se disuelve el producto ácido carboxílico de la transformación precedente (100 mg, 0,22 mmoles) en DMF (1 ml) y se trata sucesivamente con la N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2,0 mmoles), el cloruro amónico (50 mg, 0,9 mmoles) y el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotri-azol-1-il)uronio (200 mg, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante un período de una noche. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose 53 mg (rendimiento = 54%) del compuesto 215. LC-EM (ESI+): m/z 447 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, OH), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (t, J = 7,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,90 (hept, J = 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 5,9, 4H), 1,74 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 216

ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico 216

Se hacen reaccionar el compuesto 194 y el 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio, obteniéndose el 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo. LC-EM (ESI+): m/z = 476 (M+H).

Se trata el 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-

pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo con hidróxido de litio en agua, obteniéndose el compuesto 216. LC-EM (ESI+): m/z = 448 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 6,0, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 217

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 217

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, a partir del compuesto 194 y el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol se obtiene el compuesto 217 en un rendimiento del 78%. LS/EM (ESI+): m/z = 362 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 13,02 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (t, J = 12,5, 1H), 5,91 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 218

3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona 218

Paso 1: con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 187, se hacen reaccionar la 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina y el trifluoretil-triazol (1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol). Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc, después se concentra a presión reducida, se disuelve en DMF y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose la 10-bromo-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-

[1,2-d][1,4]oxazepina (0,027 g, 2%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,48 (d, J = 2,6, 1H), 8,10 (d, J = 5,5, 2H), 7,49 (dd, J = 8,7, 2,6, 1H), 7,04 (t, J = 7,5, 1H), 5,86 (q, J = 8,8, 2H), 4,54 (dt, J = 7,4, 3,7, 4H). EM (ESI(+)): m/z 413,9 (M+H).

Paso 2: con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 203 se hace reaccionar la 10-bromo-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina con el ácido 2-fluorpiridin-3-il-borónico, obteniéndose la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,108 g, 55%), RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,71 (t, J = 2,0, 1H), 8,57 – 7,83 (m, 4H), 7,80 – 7,39 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 5,88 (q, J = 8,8, 2H), 4,79 – 4,38 (m, 4H). EM (ESI(+)): m/z 431,1 (M+H), que se hidroliza con HCl, obteniéndose el compuesto 218 (0,072 g, 72%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 11,85 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3, 1H), 8,09 (d, J = 2,8, 2H), 7,69 (ddd, J = 8,9, 7,7, 2,2, 2H), 7,36 (t, J = 23,8, 1H), 7,08 (d, J = 8,6, 1H), 6,30 (t, J = 6,7, 1H), 5,91 (q, J = 8,8, 2H), 4,56 (dd, J = 13,5, 5,5, 4H). EM (ESI(+)): m/z 429,1 (M+H).

Ejemplo 219

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piridin-2-amina 219

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, a partir del compuesto 194 y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina se obtiene el compuesto 219 en un rendimiento del 62%. LS/EM (ESI+): m/z 388 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, J = 8,4, 1H), 8,33 (d, J = 2,4, 1H), 7,93 (d, J = 6,5, 2H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,5, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,26 (d, J = 1,8,

1H), 6,53 (d, J = 8,6, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,92 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 220

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol 220

Se añade el 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-tributilestananil-1H-imidazol (0,690 g, 0,00142 moles) a una solución del compuesto 48 (0,293 g, 0,000755 moles) en acetonitrilo (4,5 ml, 0,086 moles). Se desgasifica la mezcla por completo con nitrógeno y se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0872 g, 0,0000755 moles). Se sella el vial y se calienta en el sintetizador de microondas a 140°C durante 30 minutos. Se añaden el cloruro de metileno y agua y se filtra la mezcla a través de Celite®. Se extrae la fase acuosa 3 x con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se vuelve a disolver el bruto en DCM (8,0 ml, 0,12 moles). Se añade por goteo el cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 0,47 ml, 0,00189 moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se le añaden el cloruro de metileno y una solución saturada de carbonato sódico, provocando la precipitación del producto de la fase acuosa. Se filtra la fase acuosa y se purifica el sólido por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 220 (42 mg) en forma de sólido incoloro. EM (ESI+) = 420,2.

Ejemplo 221

2-(2-(9-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilacetamida 221

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 214, se hacen reaccionar la 2-(2-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilacetamida y el 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol en condiciones de reacción de Suzuki, obteniéndose el compuesto 221. EM (ESI+) = 462,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,65 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 222

N,N-dietil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina 222

En un vial de microondas de 5 ml se introducen el compuesto 194 (347 mg, 0,928 mmoles), el compuesto 55 (340 mg, 1,16 mmoles) y el carbonato potásico 2 M en agua (0,9 ml, 2 mmoles), el acetonitrilo (1,52 g, 37,1 mmoles) y se les añade antes de sellar el vial el cloruro de 1,1-bis(difenil-fosfino)ferrocenopaladio(II) (45,4 mg, 0,056 mmoles). Se introduce la mezcla reaccionante en el sintetizador de microondas a 140°C durante 10 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc y agua y se reparte. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se concentra con vacío y se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto 222 (140 mg, rendimiento = 33%, M+1 461,6).

Ejemplo 223

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina 223

Con arreglo al mismo procedimiento descrito para el compuesto 182, a partir del compuesto 194 y la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina se obtiene el compuesto 223 en un rendimiento del 73%. LS/EM (ESI+): m/z 389 (M+H). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,93 (d, J = 9,7, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,35 (d, J = 1,8, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,91 (hept, J = 6,4, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 224

9-(1H-imidazol-5-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 224

A una solución del compuesto 242 (120 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (4 ml) se le añade una solución del clorhidrato en dioxano (0,34 ml, 1,35 mmoles). Se calienta la mezcla total a 60°C durante 2 h, se enfría a t.amb. y se concentra. A la mezcla se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el residuo concentrado por CCF preparativa (DCM/MeOH = 8:1), obteniéndose el compuesto 224 en forma de sólido amarillo (36 mg, rendimiento = 37%). RMN-H¹ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 4,53 (ancha s, 4H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 6H). EM = (ESI, m/z) = 362 $[M+H]^+$.

Ejemplo 225

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-(metil-sulfonil)etil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 225

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 152, se hace reaccionar el compuesto 66 con la vinil-sulfona, obteniéndose el compuesto 225 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,27 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86-7,84 (2 H, m), 7,00 (1 H, dd, J = 8,37, 1,76 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 5,88-5,78 (1 H, m), 4,44 (4 H, q, J = 5,99 Hz), 3,26 (3 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,95 (2 H, d, J = 11,00 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 6,79 Hz), 2,02 (2 H, t, J = 11,39 Hz), 1,72 (2 H, d, J = 12,62 Hz), 1,57 (2 H, qd, J = 12,27, 3,58 Hz), 1,42 (6 H, d, J = 6,60 Hz). LC-EM: R_T = 2,68 min, $M+H^+$ = 485.

Ejemplo 226

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida 226

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 143, se hace reaccionar el compuesto 66 con la 2-bromo-acetamida, obteniéndose el compuesto 226 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 2,70 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,01 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,87 (1 H, s), 5,87-5,78 (1 H, m), 4,44 (4 H, d, J = 6,92 Hz), 2,90-2,78 (4 H, m), 2,15-2,06 (2 H, m), 1,68 (5 H, s), 1,42 (6 H, d, J = 6,59 Hz). LC-EM (método F): R_T = 2,57 min, $M+H^+$ = 436.

Ejemplo 227

2-hidroxi-1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona 227

Se agita a t.amb. durante 5 h una solución del compuesto 66 (350 mg, 0,71 mmoles), el ácido 2-hidroxiisobutírico (111 mg, 1,07 mmoles), el EDCI (327 mg, 1,7 mmoles), el HOBt (230 mg, 1,7 mmoles) y la DIPEA (0,36 ml, 2,13 mmoles) y se le añade una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con DCM (2 x 30 ml), se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM) y se liofiliza, obteniéndose el compuesto 227 en forma de sólido blanco (141 mg, 43%). RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,31 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,85-5,77 (1 H, m), 4,69 (2 H, d, J = 13,25 Hz), 4,48 (4 H, t, J = 7,99 Hz), 2,91-2,74 (4 H, m), 1,85 (2 H, d, J = 13,04 Hz), 1,63-1,49 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,37 (6 H, s). LC-EM: R_T = 3,92 min, $M+H^+$ = 465.

Ejemplo 228

(2S)-2-hidroxi-1-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)propan-1-ona 228

Se hace reaccionar el compuesto 48 en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio con el 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-borolan-2-il)-pirazol-1-il]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo. EM (ESI+) = 531,2.

Se hace reaccionar el 3-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo con el ácido, obteniéndose el 8-(1-azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) = 431,2.

Se condensa el 8-(1-azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con la DIPEA, el HATU y el ácido L-láctico, obteniéndose el compuesto 228. EM (ESI+) = 503,2. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 1,7, 1H), 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,32 (d, J = 1,7, 1H), 5,92 – 5,74 (m, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 5,21 (t, J = 5,5, 1H), 4,84 – 4,66 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H), 1,22 (d, J = 6,7, 3H).

Ejemplo 229

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)etanol 229

Se hace reaccionar la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-ilamina con el compuesto 53a, obteniéndose el compuesto 229 después de la eliminación del THP con HCl acuoso y la purificación por HPLC en fase inversa (49 mg). LC-EM: 421,2.

Ejemplo 230

2-(3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)etanol 230

A una solución del 8-(1-azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en cloruro de metileno se le añade el (tert-butil-dimetil-silaniloxi)-acetaldehído, el ácido acético y el triacetoxiborhidruro sódico. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante unas 5 h y se trata con NaOH 1 N. Se le añade el DCM y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica la mezcla por cromatografía de columna flash (MeOH al 0-10% en DCM), obteniéndose el 8-(1-{1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno, EM (ESI+) = 589,3, que se trata con ácido, obteniéndose el compuesto 230. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3, 1H), 7,32 (d, J = 1,6, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 4,97 (quint, J = 6,9, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,47 (t, J = 5,4, 1H), 3,73 (t, J = 7,6, 2H), 3,47-3,37 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,7, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 231

5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina 231

Se hidrogena la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il-amina en presencia de Pd al 10% sobre carbón, obteniéndose el

compuesto 231 después de la HPLC en fase inversa. LC-EM: 311,2.

Ejemplo 232

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 232

En atmósfera de nitrógeno, en un matraz de fondo redondo de 25 ml se introducen la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina 411 (1,0 g, 2,6 mmoles), el bisboronato de bispinacolato (0,719 g, 2,83 mmoles), el acetato potásico (0,76 g, 7,7 mmoles) y un complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con el DCM (0,21 g, 0,26 mmoles). Se reúnen las mezclas, se diluyen con el sulfóxido de dimetilo (8,5 ml) y se calientan a 85°C durante 12 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con agua y DCM. Se reparten las fases y se extrae la porción acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el compuesto 232 en forma de subproducto protiodeshalogenado (66 mg, rendimiento = 7%). EM (ESI+) m/z = 310,2 ($M+H^+$), calculado = 310,4. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,41 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 11,0, 4,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 5,6 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 233

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 233

Se hidrogena a 1 atm durante 3 horas una mezcla del compuesto 22 (82,7 mg, 0,250 mmoles), con paladio al 10% so-

bre carbón (mezcla 0,1:0,9 de paladio:negro de humo, 83 mg) y la TEA (0,104 ml, 0,750 mmoles) en 5,0 ml de etanol y 5,0 ml de THF (5,0 ml, 62 mmoles). Se filtra el catalizador, se concentra el líquido filtrado, se purifica el residuo por HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo, obteniéndose el compuesto 233. Rendimiento = 32 mg (43%). EM (ESI+) = 297,2. RMN-H¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2, 1H), 8,25 (d, J = 5,2, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,87 (dt, J = 13,0, 6,6, 1H), 4,60 (dd, J = 13,1, 5,5, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 234

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-10-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]-oxazepina 234

Se desgasifica una mezcla del compuesto 22 (132 mg, 0,400 mmoles), la 1-metil-piperazina (88,7 µl, 0,800 mmoles), el acetato de paladio (44,9 mg, 0,200 mmoles), el 2,8,9-tri-i-butil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (71,0 µl, 0,200 mmoles) y el tert-butóxido sódico (38,4 mg, 0,400 mmoles) en 1,4-dioxano (8,0 ml). Se somete la mezcla reaccionante a irradiación por microondas a 200 vatios, a 120°C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice de 4 g empleando un gradiente de metanol al 5-10% que contiene un 1% de amoníaco en DCM, obteniéndose el compuesto 234. Rendimiento = 50 mg (30%). EM = 395,2. RMN-H¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,69 (dt, J = 13,3,

6,6, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,49 – 4,41 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 235

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 235

Se hace reaccionar el compuesto 48 en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, obteniéndose el compuesto 235. EM (ESI+) = 388,2. RMN-H¹ (500 MHz, DMSO) δ = 9,24-9,20 (m, 3H), 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,4, 1H), 7,58 (d, J = 1,2, 1H), 5,96 – 5,71 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 236

9-(5-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 236

Se hace reaccionar el compuesto 48 en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio con la 3-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina, obteniéndose el compuesto 236. EM (ESI+) = 405,2. RMN-H¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,89 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,6, 1H), 8,52 (d, J = 8,4, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,3, 1,3, 1H), 7,54 (d, J = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 237

2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carbonitrilo 237

Se hace reaccionar la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina con el cianuro de cinc, obteniéndose el compuesto 237 después de la HPLC en fase inversa. LC-EM: 336.

Ejemplo 238

N-(5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piridin-2-il)acetamida 238

Se hace reaccionar el compuesto 48 en condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio con la N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-borolan-2-il)-piridin-2-il]-acetamida, obteniéndose el compuesto 238. EM (ESI+) = 444,2. RMN-H¹ (500 MHz, DMSO) δ = 10,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,4, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,4, 1H), 7,43 (d, J = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,55 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 239

9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina 239

Paso 1: 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxilato de metilo

En un matraz de microondas con varilla agitadora se introducen el 1-(2-(2-bromo-5-clorofenoxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y acetonitrilo (10,00 ml, 191,5 mmoles) y se les añade el carbonato de cesio (0,9036 g, 2,773 mmoles). Se desgasifica la mezcla por burbujeo de nitrógeno mediante una jeringuilla. Se añade el cloruro de tetraetilamonio (0,2298 g, 1,387 mmoles), acetato de paladio (0,1556 g, 0,6933 mmoles) e yoduro de cobre (I) (0,02641 g, 0,1387 mmoles), respectivamente, y se sella el matraz con pinzas. A continuación se calienta el matraz en el microondas con agi-

tación a 165°C durante 18 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. se filtra el material en bruto a través de Celite®, se concentra y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxilato de metilo en un rendimiento del 15%. RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,05 (s, 3H). LR-EM *m/z* calculado para el $C_{12}H_{10}ClN_3O_3$ = 279,04107, hallado = 280,0 [M+1].

Paso 2:

Se disuelve el 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxilato de metilo en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:H_2O (5,0 ml) y se trata con una solución acuosa 4 N de LiOH (0,644 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 30 min. Se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso 1 N (10 ml) y se extrae la solución con EtOAc (3 × 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico (rendimiento = 89%).

Paso 3:

Al ácido 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo-[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico (0,137 g, 0,515 mmoles) en DMF (1,20 ml, 15,4 mmoles) se le añaden el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,587 g, 1,54 mmoles) y el 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (0,262 g, 1,54 mmoles). Se agita la mezcla vigorosamente y se le añade el NH_4Cl (0,220 g, 4,12 mmoles). Después de 10 min se añade la N,N-diisopropiletilamina (0,359 ml, 2,06 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Después

se concentra la mezcla reaccionante, se lleva a sequedad y se lava con agua. Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH y después por HPLC en fase inversa, obteniéndose la 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida (rendimiento = 5,3%).

Paso 4:

A la 9-cloro-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida (0,0053 g, 0,020 mmoles) en tolueno (0,160 ml, 1,50 mmoles) se le añade la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,0150 ml, 0,113 mmoles) y en un matraz sellado se calienta la mezcla a 102°C con agitación durante 2 h. Seguidamente se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a sequedad, se le añaden el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,00376 g, 0,0340 mmoles) y ácido acético (0,0938 g, 1,56 mmoles), se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se calienta a 102°C con agitación durante una noche. Después se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se recoge en DMF, se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-oxazepina en un rendimiento del 98%. RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 4,62 – 4,47 (m, 2H), 1,61 (s, 6H). LR-EM m/z calculado para el $C_{15}H_{15}ClN_6O$ = 330,09959, hallado = 331,1 [M+1].

Ejemplo 241

5-(9-(5-fluorpiridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina 241

Se hace reaccionar la 5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina con la 3-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en condiciones de condensación de Suzuki catalizada con paladio. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 241. LC-EM: 406,2.

Ejemplo 242

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina 242

Se obtiene el 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol por la reducción con hidrógeno sobre paladio del 2-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol.

En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto 194 (250 mg, 0,67 mmoles) y el 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-imidazol (204 mg, 0,73 mmoles) en DMF seca (2,5 ml) se le añaden el CsF (254 mg, 1,68 mmoles), el CuI (13 mg, 0,067 mmoles) y el $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,034 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C con microondas durante 40 min. Se enfría a t.amb., se vierte la mezcla resultante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica por CCF preparativa (EtOAc al 100%), obteniéndose el compuesto 242 en forma de sólido amarillo (49,3 mg, rendimiento = 17%). RMN-H¹ (DMSO-d_6, 400 MHz) : δ = 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 7,28 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 5,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,52

(m, 4H), 4,04 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 2,29 - 1,90 (m, 3H), 1,58 - 1,48 (m, 9H). EM = (ESI, m/z) = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 243

3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida 243

Se hacen reaccionar la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina 411 y el 2-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo en condiciones de condensación de Suzuki catalizada con paladio, obteniéndose el 3-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo, LC-EM (ESI+): m/z = 490 (M+H), que se hidroliza con el hidróxido de litio en agua y se trata el ácido correspondiente con cloruro amónico, el HATU, la diisopropiletilamina y la DMF, obteniéndose el compuesto 243. LC-EM (ESI+): m/z 461 (M+H). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,7, 2H), 7,25 (d, J = 1,7, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,82 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,30 (dd, J = 13,5, 7,6, 1H), 4,02 (dd, J = 13,5, 7,0, 1H), 2,91 (dd, J = 14,3, 7,1, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 5H), 1,01 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 244

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(piridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 244

Se hace reaccionar el compuesto 48 con la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina, obteniéndose el compuesto 244. EM (ESI+) = 387,2.

Ejemplo 245

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-N,N-dimetil-pirimidin-2-amina 245

Se hace reaccionar el compuesto 48 con la dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina, obteniéndose el compuesto 245. EM (ESI+) = 431,2.

Ejemplo 246

5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-N-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina 246

Se hidrogena la 5-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-N-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina en presencia de Pd al 10% sobre carbón, obteniéndose el compuesto 246 después de la HPLC en fase inversa. LC-EM: 325,2.

Ejemplo 247

N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 247

A una suspensión del compuesto 66 (350 mg, 0,71 mmoles) en THF se le añade el carbonato potásico (245 mg, 1,78 mmoles) y después la N-isopropil-2-cloroacetamida (106 mg, 0,78 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h y se calienta a 50°C durante 2 h. Se concentra la mezcla resultante con vacío y se somete el residuo a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto 247 en forma de sólido blanco (180 mg, 53%). RMN-H^1 (DMSO-d6): δ (ppm) = 8,28 (1 H, d, J = 8,28

Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, J = 8,18 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,88-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,89-3,83 (1 H, m), 2,89-2,79 (4 H, m), 2,13 (2 H, td, J = 10,70, 4,11 Hz), 1,74-1,64 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,04 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 1 protón queda oculto por el pico del disolvente. LC-EM: R_T = 2,94 min, $M+H^+$ = 478.

Ejemplo 248

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida 248

Se trata una mezcla bifásica de hidróxido sódico acuoso al 50% (2 ml) y el DCM (2,5 ml) con la 2-bromo-2,N-dimetilpropionamida (121 mg, 0,67 mmoles), el bromuro de tetrabutilamonio (118 mg, 0,37 mmoles) y una solución del compuesto 66 (300 mg, 0,61 mmoles) en DCM (1 ml). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 3 h, se le añade más cantidad de bromuro de tetrabutilamonio (118 mg, 0,37 mmoles) y se agita a t.amb. durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se lava con agua. Se reúnen los extractos acuosos, se lavan con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM) y se tritura en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 248 en forma de sólido de color crema (120 mg, 41%). RMN-H^1 (DMSO-d6): δ (ppm) = 8,27 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,64 (1 H, m), 7,02 (1 H, dd, J = 8,34, 1,75 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 5,88-5,78 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 2,74 (2 H, d, J = 10,86 Hz), 2,59 (3 H, d, J = 4,75 Hz), 2,17-2,08 (2 H, m), 1,75-1,69 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, J =

6,60 Hz), 1,05 (6 H, s). 1 protón queda oculto por el pico del disolvente. LC-EM: R_T = 2,78 min, $M+H^+$ = 478.

Ejemplo 249

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetiletanosulfonamida 249

Se hace reaccionar el compuesto 66 con la N,N-dimetil-etano-sulfonamida, obteniéndose el compuesto 249 en forma de sólido blanco. RMN-H^1 (DMSO-d6): δ (ppm) = 8,28 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,37, 1,77 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 3,23-3,15 (2 H, m), 2,95 (2 H, d, J = 11,09 Hz), 2,74 (6 H, s), 2,68-2,60 (2 H, m), 2,09-1,98 (2 H, m), 1,73 (2 H, d, J = 12,61 Hz), 1,64-1,55 (2 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,61 Hz). 1 protón queda oculto por el pico del disolvente. LC-EM: RT= 2,90 $M+H^+$= 513.

Ejemplo 250

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 250

Se sintetiza el 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del compuesto 52 (500 mg, 1,12 mmoles) y el 4-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo-yoduro de cinc (1,68 mmoles), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-

piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (569 mg, 100%). LC-EM: R_T = 4,79 min, $M+H^+$ = 493.

A una solución del 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (569 mg, 1,16 mmoles) en dioxano (15 ml) y metanol (5 ml) se le añade HCl 4 M en dioxano (15 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en una mezcla de éter de dietilo y metanol, obteniéndose el clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido marrón (212 mg, 43%). LC-EM: R_T = 2,34/2,66 min, $M+H^+$ = 393.

Se trata una mezcla del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (120 mg, 0,28 mmoles) en DMF (1,5 ml) con carbonato potásico (97 mg, 0,7 mmoles) y después con bromo-acetamida (43 mg, 0,336 mmoles) y se agita a t.amb. durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc /metanol y se lava con agua, se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se recristaliza el residuo sólido resultante en metanol, obteniéndose el compuesto 250 en forma de sólido blanco (51 mg, 41%). RMN-H^1 (DMSO-d6): δ (ppm) = 8,27 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 7,07 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,36, 1,78 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,81-5,73 (1 H, m), 4,45-4,41 (4 H, m), 2,89-2,82 (2 H, m), 2,83 (2 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,16-2,07 (2 H, m), 1,72-1,66 (4 H, m), 1,40 (6 H, d, J = 6,61 Hz). 1 protón queda oculto por el pico del disolvente. LC-EM: R_T = 2,97 $[M+H]^+$ = 450.

Ejemplo 251

ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico 251

A una solución del 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 0,03 moles) y carbonato de cesio (10 g, 0,03 moles) en DMF (50 ml) se le añade el 2-bromoisobutirato de etilo (4,2 ml, 0,03 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con H_2O, se extrae la fase acuosa con EtOAc (2x), se reúnen las porciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. El producto en bruto es una mezcla de dos isómeros, que se separan por trituración con hexano, aislándose el producto deseado, el 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo. LC/EM (ESI+): m/z 309 (M+H). RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (d, J = 4,1, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 1,85 (d, J = 7,6, 6H), 1,36 – 1,31 (m, 12H), 1,20 (td, J = 7,1, 2,8, 3H).

Se condensan en condiciones de Suzuki la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 411 y el 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-propanoato de etilo, obteniéndose el 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo. LC/EM (ESI+): m/z 490 (M+H).

Se trata el 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (750 mg, 0,0015 moles) con LiOH 1 M en H_2O (1,6 ml) en MeOH (10 ml).

Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidifica la mezcla con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % hasta pH = 5, se extrae dos veces con EtOAc, se seca con $MgSO_4$ y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 251. LC/EM (ESI+): m/z 462 (M+H). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (d, J = 1,7, 1H), 5,82 (dt, J = 13,1, 6,6, 1H), 4,52 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,45 (t, J = 13,9, 4H)

Ejemplo 252

1-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 252

Se hace reaccionar el 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con el 1-(4-bromo-imidazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol, obteniéndose el compuesto 252. EM (ESI+) = 448,3.

Ejemplo 253

5-(9-fluor-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina 253

Se disuelve el compuesto 89 (0,200 mg, 0,47 mmoles) en 1,2-di-cloroetano (3 ml, 40 mmoles) y se le añade TFA (3 ml, 40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h. Se confirma que la reacción se ha completado por LC-EM y se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el sólido en bruto por HPLC, obteniéndose el compuesto 253 (18,3 mg, rendimiento = 12 %).

Ejemplo 254

2-(4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-etanol 254

Se hace reaccionar el 8-bromo-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con el 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por calentamiento en microondas, obteniéndose el compuesto 254. EM (ESI+) = 378,2.

Ejemplo 255

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)etanol 255

Se disuelve el compuesto 256 (90 mg, 0,18 mmoles) en 3 ml de metanol y se le añade por goteo a 0°C el HCl-metanol (3 ml, 4M). Se deja calentar lentamente la mezcla a temperatura ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra. Se lava el residuo con EtOAc, obteniéndose 65 mg del compuesto 255 en forma de sal HCl. Rendimiento = 82%. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 8,65 - 8,61 (m, 2 H), 8,17 (s,1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 5,81 - 5,78 (m, 1 H), 4,68 - 4,60 (m, 4 H), 4,31-4,29 (m, 2 H), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 1,2 Hz, 6H). LC-EM: m/z= 404 [$M+H^+$]

Ejemplo 256

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 256

Se obtiene el 4-yodo-2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol por reacción del 4-yodo-2-metil-1H-

imidazol, Cs_2CO_3 y 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano en DMF. A una mezcla de 4-yodo-2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol (500 mg, 1,9 mmoles) y DCM (10 ml) se le añade a -78°C el bromuro de etilmagnesio (0,7 ml, 3 moles/l, 2,2 mmoles). Se deja que la temperatura de la mezcla suba lentamente hasta aprox. 10°C y se enfría de nuevo. Se añade por goteo a -78°C el cloruro de trimetil-estaño (2,2 ml, 1 mol/l, 2,2 mmoles). Una vez finalizada la adición se deja calentar lentamente la temperatura hasta t.amb. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con agua dos veces, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra, obteniéndose 0,44 g del 2-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(trimetil-estanil)-1H-imidazol. Rendimiento = 63%. RMN-H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,71 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,06 (s, 9 H). LC-EM: m/z = 375 [$M+H^+$].

Se hace burbujear N_2 durante unos 2 min a través de una mezcla del compuesto 194 (300 mg, 0,8 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (93 mg, 0,08 mmoles), 2-metil-1-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(trimetil-estanil)-1H-imidazol (600 mg, 1,6 mmoles) y dioxano (2 ml) y se agita a 120°C por irradiación con microondas durante 35 min. Se filtra, se concentra y se purifica por CCF preparativa (EtOAc), obteniéndose 130 mg del compuesto 256. Rendimiento = 32%. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 8,44 - 8,42 (m, 1 H, ArH), 7,81(s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz,1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,51 - 4,95 (m, 1 H), 4,45 - 4,44 (t, 1 H), 4,39 - 4,38 (m, 2 H), 4,38 - 4,37 (m, 2 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 4,00 - 4,97 (m, 1 H), 3,63 - 3,54 (m, 2 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H),

2,49 (s, 3 H), 1,76 - 1,60 (m, 4 H), 1,48 - 1,47 (m, 2 H) LC-EM: m/z = 504 [M+H$^+$].

Ejemplo 257

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirimidin-2-amina 257

Se hace reaccionar el compuesto 48 con la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina, obteniéndose el compuesto 257. EM (ESI+) = 403,2

Ejemplo 258

5-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 258

Se hace reaccionar la 10-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina con el ácido 6-fluorpiridin-3-ilborónico, obteniéndose la 10-(6-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,121 g, 39%). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,67 (d, J = 2,4, 1H), 8,52 (d, J = 2,6, 1H), 8,25 (td, J = 8,2, 2,7, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,8, 1H), 7,19 (d, J = 8,5, 1H), 5,69 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 405,2 (M+H).

Se hidroliza la 10-(6-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina con HCl, obteniéndose el compuesto 258 (0,028 g, 25%). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 11,76 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,5, 2,8, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 6,47 (d, J = 9,5, 1H), 5,70 (dt, J =

13,2, 6,5, 1H), 4,52 (q, J = 5,8, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Ejemplo 261

N-(azetidin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amina 261

Se calienta en el microondas a 115°C durante 20 min una solución del compuesto 22 (90,0 mg, 0,272 mmoles), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo (46,9 mg, 0,272 mmoles), acetato de paladio (6,11 mg, 0,0272 mmoles), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmoles) y tert-butóxido sódico (52,3 mg, 0,544 mmoles) en 1,4-dioxano (1,50 ml, 19,2 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica Na_2SO_4 y se concentra, formándose el compuesto intermedio en bruto, el 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-ilamino)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se disuelve en DCM (10,0 ml). Se añade el TFA (0,419 ml, 5,44 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se somete a purificación por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 261. EM: (ESI+) = 367,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,74 (dt, J = 13,1, 6,5 Hz, 2H), 4,73 – 4,60 (m, 3H), 4,58 – 4,51 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 12,7, 6,9 Hz, 2H), 4,24 (dt, J = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 2,77 (m, J = 34,8, 13,1, 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6, 2,9 Hz, 6H)

Ejemplo 262

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-ilamino)propano-1,2-diol 262

Se calienta en el microondas a 115°C durante 20 min una solución del compuesto 22 (90,0 mg, 0,272 mmoles), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metanamina (0,0353 ml, 0,272 mmoles), acetato de paladio (6,11 mg, 0,0272 mmoles), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmoles) y tert-butóxido sódico (52,3 mg, 0,544 mmoles) en 1,4-dioxano (1,50 ml, 19,2 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado agua, salmuera. Se seca la fase orgánica Na_2SO_4 y se concentra, formándose el compuesto intermedio N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f]-[1,4]oxazepin-10-amina, al que se añade cloruro de hidrógeno 4,00 M en dioxano (5,00 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se somete a purificación por HPLC, obteniéndose el compuesto 262. EM: (ESI+) = 386,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,86 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 3H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 3H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 263

3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 263

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 203 se obtiene la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-

d][1,4]oxazepina, 0,756 g, 62%. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,73 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,7, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,4, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z = 405,2 (M+H).

Se hidroliza la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina con HCl, obteniéndose el compuesto 263 (0,412 g, rendimiento = 70 %). RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 11,80 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,06 (d, J = 8,5, 1H), 6,31 (t, J = 6,6, 1H), 5,73 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Ejemplo 265

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 265

Se obtiene el 1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-2-metil-1H-imidazol por reacción del 1-(4-yodo-2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, la lutidina, y el trimetilsulfonato de tert-butildimetilsililo (TBSOTf) en DCM.

A una mezcla del 1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-2-metil-1H-imidazol (1,5 g, 3,8 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade a -78°C el bromuro de etilmagnesio (1,9 ml, 3 moles/l, 5,7 mmoles). Se deja subir lentamente la temperatura de la mezcla hasta aprox. 10°C y se enfría de nuevo. Se añade por goteo a -78°C el cloruro de trimetilestaño (6,5 ml, 1 mol/l, 6,5 mmoles). Después de la adición,

se deja subir lentamente la temperatura hasta t.amb. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con agua dos veces, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra, obteniéndose 0,44 g del 1-(2-(tert-butildimetilsilil-oxi)-2-metilpropil)-2-metil-4-(trimetil-estanil)-1H-imidazol. Rendimiento = 63%. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,74 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,03 (s, 8 H). LC-EM: m/z= 375 [M+H+].

Se hace burbujear N_2 durante unos 2 min a través de una mezcla del compuesto 194 (300 mg, 0,8 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (93 mg, 0,08 mmoles), 1-(2-(tert-butildi-metilsililoxi)-2-metil-propil)-2-metil-4-(tri-metil-estanil)-1H-imidazol (690 mg,1,6 mmoles) en dioxano (2 ml) y se agita a 120°C durante 35 min con irradiación de microondas. Se filtra, se concentra y se purifica por CCF preparativa (EtOAc puro), obteniéndose 160 mg de la 9-(1-(2-(tert-butildimetil-sililoxi)-2-metilpropil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina. Rendimiento = 46%. LC-EM: m/z= 548 [$M+H^+$].

Se disuelve la 9-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina (110 mg, 0,196 mmoles) en 5 ml de THF, se le añade a 0°C el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 102 mg, 0,392 mmoles). Se deja subir lentamente la temperatura hasta t.amb. y se agita a t.amb. durante una noche. Se concentra, se reparte el residuo entre EtOAc-agua, obteniéndose 30 mg del compuesto 265. Rendimiento = 36%. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H),

7,51 - 7,47 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 6,03 - 5,99 (m, 1 H), 4,51 - 4,43 (m, 4 H), 3,85 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,65 - 1,56 (m, 6 H), 1,28 - 1,26 (m, 6 H). LC-EM: m/z = 433 [$M+H^+$].

Ejemplo 269

3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-il)triazol-2(1H)-ona 269

A una solución de la 10-(2-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepina (0,087 g, 0,22 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (3,00 ml, 28,9 mmoles) se le añade HCl acuoso del 10% (3 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación y se calienta a 80°C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto 269, que se analiza por HPLC en fase inversa. EM: (ESI+) = 390,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 9,76 (s, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 5,91 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 13,1, 5,5 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 270

2-(5-(9-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol 270

En un vial de microondas se introduce una solución del 2-[5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-propan-1-ol (0,140 g, 0,000346 moles) y fosfato potásico (0,220 g, 0,00104 moles) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y agua (2,0 ml). Se purga la mezcla a fondo con N_2. Se añaden el 2-ciclopropil-4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,189 ml, 0,00104 moles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0400 g, 0,0000346 moles) y se sella el vial inmediatamente. Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 120°C durante 20 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno y se filtra a través de Celite®. Se lea añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 35 mg del compuesto 270 en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 366,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,73 – 5,57 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,76 (ddd, J = 10,7, 7,5, 6,0 Hz, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 – 0,93 (m, 2H), 0,75 – 0,67 (m, 2H)

Ejemplo 271

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-metil-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 271

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 265 se hace reaccionar una mezcla del compuesto 194 y una mezcla de regioisómeros 2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-4-(trimetil-estanil)-1H-imidazol y 2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-(trimetil-estanil)-1H-imidazol, formándose la 9-(1-((2-(tert-butil-dimetilsilil)etoxi)metil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina, que se disuelve (360 mg, 0,71 mmoles) en etanol (3 ml). A esta mez-

cla se le añade por goteo a 0°C el HCl-metanol (3 ml, 4 moles/l). Pasados 30 min se sube la temperatura hasta 70°C y se agita durante una noche. Se concentra, se basifica el residuo con TEA y se purifica por CCF preparativa, obteniéndose 240 mg del compuesto 271. Rendimiento = 91%. RMN-H^1 (MeOD, 400 MHz): δ = 8,72 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,51 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,72 - 5,72 (m, 1 H), 4,65 - 4,64 (m, 2 H), 4,60 - 4,59 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,63 - 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-EM: m/z= 376 $[M+H^+]$.

Ejemplo 272

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol 272

En atmósfera de nitrógeno a una mezcla del compuesto 194 (500 mg, 1,336 mmoles) y el 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[1,3,2]dioxaborolanilo (509 mg, 2,004 mmoles) en DMF seca (4 ml) se le añaden KOAc (393 mg, 4,01 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0,067 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 120°C durante 20 min. Se enfría a t.amb. y se concentra, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (hexanos/EtOAc = de 3:1 a ~1:2), obteniéndose la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina en forma de sólido amarillo (275 mg, rendimiento: 49 %). LC-EM: (ESI, m/z) = 422 $[M+H]^+$.

En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina (200 mg, 0,48 mmoles) y el 1-(4-bromo-1-metil- 1H-

imidazol-2-il)-2-metil-propan-2-ol (166 mg, 0,71 mmoles) en DMF seca (2 ml) se le añaden el CsF (180 mg, 1,19 mmoles), CuI (9 mg, 0,048 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,024 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 130°C durante 40 min. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte la mezcla resultante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto 272 en forma de sólido blanco (34,9 mg, rendimiento: 16 %). RMN-H^1 (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 5H), 1,46 (dd, J = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (ancha s, 6H). EM: (ESI, m/z) = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 274

N-tert-butil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 274

A una suspensión de la sal trifluoracetato del compuesto 66 (300 mg, 0,61 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden el carbonato potásico (295 mg, 2,13 mmoles) y la N-tert-butil-2-cloro-acetamida (100 mg, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla durante 5 días, después se diluye con DCM y se lava con agua (2 x 30 ml). Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 274 en forma de sólido de color crema (169 mg, 0,34 mmoles, 56%). LC-EM: R_T = 3,12 min, $[M+H]^+$ = 492. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,85 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,81 (2 H, s), 2,20-2,09 (2 H, m), 1,78-

1,67 (2 H, m), 1,70-1,58 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,25 (9 H, s). 1H está tapado por el disolvente.

Ejemplo 275

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N-metilacetamida 275

Se desgasifica una suspensión del compuesto 48 (1,2 g, 3,09 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (1,8 g, 5,82 mmoles), $PdCl_2$dppf.DCM (339 mg, 0,46 mmoles) y carbonato potásico (1,9 g, 13,9 mmoles) en DMF (10 ml) y después en atmósfera de nitrógeno se calienta a 90°C durante 1,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc y agua, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 100 % en ciclohexano, 1% de TEA en el eluyente final), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma marrón (1,5 g, 99%). LC-EM: R_T = 3,77 min, $[M+H]^+$ = 491.

Se desgasifica una solución del 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 3,06 mmoles) en IMS (15 ml), se trata con paladio sobre carbón (10% de paladio, 50% de agua, 450 mg) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con presión de hidrógeno durante 18 h, después a 40°C durante 8 h, finalmente a t.amb. durante 18 h. Se añade más paladio sobre carbón (10% de paladio, 50% de agua, 450 mg), se continúa la agitación a

40°C durante 8 h, después se filtra a través de un lecho de Celite® y se elimina de disolvente con vacío. Se disuelve el residuo resultante en metanol (5 ml), se trata con HCl 3M en metanol (10 ml), se agita a t.amb. durante 1,5 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato del 2-(2-iso-propil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido amarillo (1,26 g, 79%). RMN-H^1 400 MHz (DMSO-d_6) δ = 9,03 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,37, 1,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 5,78 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 17,19 Hz), 3,35 (2 H, d, J = 12,43 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,38 (2 H, s), 2,08-1,78 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

A una suspensión del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,35 mmoles) se le añaden la trietilamina (107 µl, 0,77 mmoles) y después la 2-cloro-N-metil-acetamida (41 mg, 0,38 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante una noche, se le añade el yoduro de tetrabutilamonio (13 mg, 0,04 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 24 horas. Se lava la mezcla con agua y se extrae con MeOH al 10% en DCM (x 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$), se concentran con vacío y se purifican por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM) dos veces, obteniéndose el compuesto 275 (23 mg, 0,05 mmoles, 14%). LC-EM: R_T = 2,63 min, $[M+H]^+$ = 464. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,35, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,79 Hz), 5,91-5,81 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,36 (2 H, m), 3,13-2,91 (4 H, m), 2,85 (3 H, d, J =

4,98 Hz), 2,56-2,48 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,33 (2 H, s), 1,87 (2 H, s), 1,78 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). No se observa el NH.

Como alternativa, a una suspensión del compuesto 66 (300 mg, 0,61 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden la TEA (291 µl, 2,10 mmoles) y la 2-bromo-N-metil-acetamida (102 mg, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla durante 2 horas, se le añade el carbonato potásico (169 mg, 1,22 mmoles) y se agita durante 2 horas más. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con agua (2 x 20 ml), se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 275 en forma de sólido de color crema (156 mg, 0,35 mmoles, 57%). LC-EM: R_T = 2,62 min, $[M+H]^+$ = 450. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,29 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,33, 1,76 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,49-4,42 (4 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,84 (2 H, d, J = 10,90 Hz), 2,59 (3 H, d, J = 4,73 Hz), 2,13 (2 H, s), 1,77-1,67 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 1H está tapado por el disolvente.

Ejemplo 276

N-etil-2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 276

A una suspensión del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,35 mmoles) en DCM (2 ml) se le añade la trietilamina (107 µl, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 10 minutos y se le añaden

la 2-cloro-N-etil-acetamida (46 mg, 0,38 mmoles) y el yoduro de tetrabutilamonio (13 mg, 0,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 días y se lava con una solución (acuosa sat.) de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con MeOH al 10% en DCM (x 3) y se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el compuesto 276 (91 mg, 0,19 mmoles, 55%). LC-EM: R_T = 2,75 min, $[M+H]^+$ = 478. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,43 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,34, 1,81 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,91-5,80 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,37 (2 H, m), 3,37-3,26 (2 H, m), 3,06-2,88 (4 H, m), 2,57-2,47 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,30 (2 H, s), 1,87 (2 H, d, J = 12,74 Hz), 1,76 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz), 1,15 (3 H, t, J = 7,26 Hz).

Ejemplo 277

N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)acetamida 277

A una suspensión del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,35 mmoles) en DCM (2 ml) se le añade la trietilamina (107 µl, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 10 minutos y después se le añade la 2-cloro-N-isopropil-acetamida (52 mg, 0,38 mmoles) y el yoduro de tetrabutilamonio (13 mg, 0,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 días y después se lava con una solución (acuosa sat.) de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con MeOH al 10% en DCM (x 3), se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se

concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el compuesto 277 (88 mg, 0,18 mmoles, 51%). LC-EM: R_T = 2,85 min, $[M+H]^+$ = 492. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,43 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,34, 1,82 Hz), 6,97 (1 H, s), 6,89 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,92-5,82 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,38 (2 H, m), 4,13-4,02 (1 H, m), 3,10-2,85 (4 H, m), 2,58-2,46 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,35-2,20 (2 H, m), 1,94-1,84 (2 H, s), 1,81-1,68 (2 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,55 Hz).

Ejemplo 278

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida 278

A una suspensión del compuesto 66 (300 mg, 0,61 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden el carbonato potásico (295 mg, 2,13 mmoles) y la 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (82 mg, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 horas, después se diluye con DCM, se lava la mezcla con agua (2 x 30 ml), se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 5 % en DCM). Se tritura el material resultante con éter de dietilo y después con éter de petróleo, obteniéndose el compuesto 278 en forma de sólido blanco (85 mg, 0,17 mmoles, 29%). LC-EM: R_T = 2,72 min, $[M+H]^+$ = 464. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,28 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,35, 1,78 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,10 (2 H, s), 3,00 (3 H, s), 2,89 (2 H, d, J = 10,79 Hz), 2,77 (3 H, s), 2,11 (2 H,

dd, J = 12,35, 10,20 Hz), 1,71 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,61 (2 H, td, J = 12,15, 3,73 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 1H está tapado por el disolvente.

Como alternativa, se trata una solución del compuesto 94 (66 mg, 0,12 mmoles) en DCM (1 ml), metanol (1 ml) y TEA (0,07 ml) con la N,N-dimetil-2-cloroacetamida (17 mg, 0,14 mmoles) y TBAI (5 mg), se agita a t.amb. durante 48 h y después a 30°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre DCM y agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM, después con metanol al 10% en DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan empleando un cartucho de separación de fases y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol al 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto 278 en forma de sólido blanco (34 mg, 61%). LC-EM: R_T = 2,26 min, [M+H]+ 465. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,43 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,60-4,58 (4 H, m), 3,15 (2 H, s), 3,06 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,06 Hz), 2,82 (3 H, s), 2,63 (1 H, m), 2,15-2,14 (2 H, m), 1,82-1,69 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 280

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo-[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepina 88 (compuesto 280 de la tabla 1)

A la amida 87 (0,0485 g, 0,211 mmoles) en tolueno (1,68 ml, 15,8 mmoles) se le añade la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (0,158 ml, 1,19 mmoles) y en un matraz sellado se calienta la mezcla con agitación a 102°C durante 2 horas (esquema 18). Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a sequedad, se le añaden el clorhidrato de isopropilhidrazina

(0,0396 g, 0,358 mmoles) y ácido acético (0,934 ml, 16,4 mmoles), se sella el matraz que contiene la mezcla reaccionante y se calienta a 102°C con agitación durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se recoge en DMF y por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua) se obtiene el triazol 88 en un rendimiento del 42%. RMN-H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 15,6, 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LR-EM m/z calculado para el $C_{12}H_{16}N_6O$ = 296,13856, hallado = 297,1 [M+1].

Ejemplo 281

10-fluor-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 281

En un matraz de fondo redondo, sobre el que se ha montado una columna de condensación Vigreux, se mezclan el compuesto 90 (0,2 g, 0,81 mmoles), el dimetiacetal de la dimetilacetamida (0,36 ml, 2,4 mmoles) y el tolueno (10 ml, 90 mmoles). Se calienta a 95ºC durante >24 horas y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en ácido acético, se le añade el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,11 g, 0,97 mmoles) y se calienta a 95ºC con la columna de condensación Vigreux montada durante cuatro horas. La reacción es completa según indica el análisis por LC-EM. Se concentra con vacío y se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto 281 (67,7 mg, rendimiento = 26%, M+1 = 328,1).

Ejemplo 282

9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 282

En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene NaH (12 mg, 0,5 mmoles) se introduce por goteo la DMF (6 ml) y después el compuesto 271 (100 mg, 0,25 mmoles). Se agita durante aprox. 1 hora, se añade por goteo a 0°C el yodometano (48 mg, 0,33 mmoles) en THF. Se deja calentar lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con EtOAc, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se concentra y se purifica por CCF preparativa (EtOAc), obteniéndose 50 mg (rendimiento = 52 %) del compuesto 282. RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 – 7,44 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,04-5,98 (m, 1 H), 4,51-4,43 (m, 4 H), 3,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3 H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 6 H) y 15 mg (rendimiento = 16 %) del regioisómero 9-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina, RMN-H^1 (CDCl3, 400 MHz): δ = 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,16 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1 H), 4,54 - 4,52 (m, 2 H), 4,48-4,47 (m, 2 H), 3,59 (s, 3H), 2,46(s, 3 H),1,60 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-EM: m/z= 389 [$M+H^+$].

Ejemplo 285

2-(4-(2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 285

Se hace reaccionar el compuesto 51 con el dimetilacetal de la dimetilacetamida en tolueno, después se disuelven en ácido acético y se tratan con el clorhidrato de la metilhidrazina, obteniéndose el 8-bromo-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]-

triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno. EM (ESI+) = 360,0/362,0.

En un vial de microondas se introducen el 8-bromo-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (0,150 g, 0,000416 moles) y acetato potásico (0,123 g, 0,00125 moles) en acetonitrilo (2,0 ml) y agua (2,0 ml). Se purga la solución a fondo con N_2. Se añaden el 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,148 g, 0,000458 moles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0481 g, 0,0000416 moles) y se sella el vial inmediatamente. Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 140°C durante 20 minutos. Se reparte la mezcla entre una solución saturada de NH_4Cl y cloruro de metileno y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. Se disuelve el material en bruto en DCM (5,0 ml) y se le añade por goteo el cloruro de hidrógeno (0,00125 moles, 4N en dioxano, 0,31 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra la mezcla y se reparte entre una solución saturada de bicarbonato sódico y DCM y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. La mayor parte del producto precipita en la fase acuosa - se filtra la mezcla, se somete a HPLC en fase inversa y se recristaliza en EtOH/MeOH, obteniéndose 24 mg del compuesto 285 en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 392,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H)

Ejemplo 286

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 286

A una solución del compuesto 66 (300 mg, 0,61 mmoles) en DMF (3,5 ml) se le añaden el carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmoles) y el 1-bromo-2-metoxi-etano (93 mg, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 60°C durante 4 horas, después se enfría a t.amb. y se diluye con DCM. Se lava la mezcla sucesivamente con una solución (acuosa sat.) de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, después se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 8 % en DCM) y se tritura con éter de petróleo, obteniéndose el compuesto 286 en forma de sólido blanco (127 mg, 0,29 mmoles, 48%). LC-EM: R_T = 3,02 min, $[M+H]^+$ = 437. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,28 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,62 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,45 (4 H, m), 3,40 (2 H, t, J = 5,89 Hz), 3,20 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,11 Hz), 2,01 (2 H, dd, J = 12,41, 10,21 Hz), 1,70 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,58 (2 H, ddd, J = 24,42, 12,21, 3,61 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 3H está tapado por el disolvente.

Ejemplo 287

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida 287

Al 2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (312 mg, 0,70 mmoles) se le añade ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml). Se agita la mezcla resultante

a t.amb. durante 3,5 horas, se vierte sobre hielo y se basifica con carbonato sódico. Se extrae la mezcla acuosa con MeOH al 10% en DCM (x 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM) y se tritura con éter de dietilo (x 3), obteniéndose el compuesto 287 (196 mg, 0,42 mmoles, 60%). LC-EM: R_T = 2,67 min, $[M+H]^+$ = 464. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,17 (1 H, d, J = 3,55 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,34, 1,74 Hz), 6,91-6,89 (2 H, m), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,80 (2 H, d, J = 10,82 Hz), 2,17-2,09 (2 H, m), 1,77-1,60 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (6 H, s). 1H está tapado por el disolvente.

Ejemplo 288

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)etanol 288

A una suspensión del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden el fosfato sódico dibásico (107 mg, 0,75 mmoles), la TEA (2 gotas) y el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (38 µl, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante una noche a t.amb. y después se le añade la trietilamina (100 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 5 horas y se deja en reposo a t.amb. durante el fin de semana. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se agita durante una noche, después se le añaden el 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (38 µl, 0,25 mmoles) y el yoduro potásico (10 mg, 0,06 mmoles) y se agita a 55°C durante una noche. Se

enfría la solución y se carga en un cartucho SCX-2, se lava con MeOH y se eluye con NH_3 2M en MeOH. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el compuesto 288 (31 mg, 0,07 mmoles, 31%). LC-EM: R_T = 2,59 min, $[M+H]^+$ 437. RMN-H^1 ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,58 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,34, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,93-5,83 (1 H, m), 4,46-4,43 (2 H, m), 4,41-4,37 (2 H, m), 3,70 (2 H, t, J = 5,19 Hz), 3,17 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 5,17 Hz), 2,62-2,50 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,36-2,27 (2 H, m), 2,05-1,85 (4 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). No se observa el OH.

Ejemplo 289

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metilpropanamida 289

Al 2-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (140 mg, 0,31 mmoles) se le añade ácido sulfúrico concentrado (1,75 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3,5 horas, se diluye la mezcla reaccionante con hielo y se neutraliza con carbonato sódico. Se extrae la mezcla acuosa con MeOH al 10% en DCM (x 5), se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 10 % en DCM). Se tritura el material con éter de dietilo y se purifica por HPLC en fase inversa (C18, gradiente de MeOH 20-70%/ácido fórmico al 0,1% en agua/ácido fórmico al 0,1%). Se recoge el residuo resultante en MeOH (1,2 ml) y se trata con HCl 0,2 M en éter de dietilo. Se concentra la solución con vacío, obteniéndose

el compuesto 289 (14 mg, 0,03 mmoles, 9%). LC-EM: R_T = 2,65 min, $[M+H]^+$ = 478. RMN-H^1 (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9,50 (1 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,36, 1,75 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,78-5,71 (1 H, m), 4,50-4,44 (4 H, m), 3,19-3,04 (2 H, m), 2,91-2,80 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,12 (2 H, d, J = 13,49 Hz), 1,98 (2 H, d, J = 13,54 Hz), 1,51 (6 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 2H está tapado por el disolvente.

Ejemplo 292

1-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol 292

A una suspensión agitada del trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,61 mmoles) en THF (8 ml) se le añaden el perclorato de litio (65 mg, 0,61 mmoles), la DIPEA (0,21 ml, 1,21 mmoles) y después el 1,2-epoxi-2-metilpropano (0,54 ml, 0,81 mmoles), se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h, después se le añade agua (2,5 ml). Se agita la mezcla durante 18 h más, después se le añade la DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmoles), se calienta la mezcla a 45°C durante 5 h y después a t.amb. durante 72 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, preacondicionado con TEA al 25% en DCM, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), se liofiliza en metanol/agua y se tritura en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto 292 en forma de sólido de color crema (92 mg, 34%). LC-EM: R_T = 2,76 min, [M+H]+ = 451. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,90

(2 H, d, J = 2,80 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 7,27-4,48 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,87 Hz), 4,03 (1 H, s), 3,04 (2 H, d, J = 10,80 Hz), 2,46 (1 H, s), 2,23 (4 H, s), 1,70 (4 H, s), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,10 (6 H, s).

Ejemplo 293

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)etanol 293

A una suspensión agitada del trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,61 mmoles) en DMF (3,5 ml) se le añaden el carbonato potásico (290 mg, 2,1 mmoles) y el 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, se calienta la mezcla a 60°C durante 18 h, después se diluye con DCM. Se lava la solución resultante con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, se seca (MgSO4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 8 % en DCM), obteniéndose el 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido de color crema (147 mg, 48%). RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,44 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 6,01-6,00 (1 H, m), 4,63 (1 H, t, J = 3,54 Hz), 4,46-4,45 (4 H, m), 3,92-3,91 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,57-3,49 (1 H, m), 3,15 (2 H, m), 2,73 (2 H, m), 2,53 (1 H, m), 2,25 (2 H, m), 1,87 (5 H, m), 1,73-1,69 (3 H, m), 1,60 (8 H, m).

Se trata una solución del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (371 mg, 0,73 mmoles) en metanol (3,5 ml) con HCl 4N en dioxano (3,5 ml), se agita la mezcla durante 45 min y se concentra con vacío. Se somete de nuevo el residuo resultante a las mismas condiciones de reacción anteriores, se agita a t.amb. durante 1 y se concentra con vacío. Se reparte el residuo resultante entre DCM y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrae la fase acuosa dos veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na2SO4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, columna preacondicionada con TEA al 1% en DCM, gradiente de metanol del 0 al 7 % en DCM), obteniéndose el compuesto 293 en forma de espuma amarilla (94 mg, 30%). LC-EM: R_T = 2,61 min, [M+H]+ = 423. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,89 (2 H, d, J = 1,96 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,31, 1,76 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,88-5,87 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,91 Hz), 3,53 (2 H, t, J = 7,21 Hz), 3,03 (2 H, d, J = 11,27 Hz), 2,52 (3H, m), 2,16 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,61 Hz), 1,67 (2 H, d, J = 12,75 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 294

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 294

Se calienta a 80°C durante 90 min una mezcla del trifluor-metanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (125 mg, 0,54 mmoles), el 8-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-

diaza-benzo[e]azuleno (200 mg, 0,491 mmoles), PdCl2dppf.DCM (41 mg, 0,05 mmoles, 10 % molar), carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmoles), DME (2 ml) y agua (0,2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con DCM, se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en ciclohexano), obteniéndose el 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo[e]azuleno (73 mg, 39%). LC-EM R_T = 4,36, [M+H]+ = 378.

Se desgasifica una mezcla de 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (73 mg, 0,19 mmoles), hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (50 mg) y acetato de etilo (10 ml) y se agita a t.amb. con presión de hidrógeno durante 72 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra con vacío el líquido filtrado y se tritura el residuo en ciclohexano, obteniéndose el compuesto 294 en forma de sólido blanco (51 mg, 71%). LC-EM: RT = 4,30 min, [M+H]+ = 380, RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,34 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 1,36 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 8,34, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,50 (4 H, q, J = 5,58 Hz), 3,96-3,95 (2 H, m), 3,44 (2 H, td, J = 11,21, 3,01 Hz), 2,77-2,76 (1 H, m), 1,73-1,66 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 295

2-(2-etoxifenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 295

En un reactor de microondas sellado se calientan a 140°C durante 10 min el compuesto 40 (80 mg, 1 eq.), el ácido 2-etoxifenilborónico (66 mg, 1,75 eq.) y el tetrakis-(tri-

fenilfosfina)paladio (10 mg, 0,05 eq.) en una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 295 (9 mg). EM-ESI = 365,1 $(M)^+$.

Ejemplo 296

2-(3-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 296

En un reactor de microondas sellado se calientan a 140°C durante 10 min el compuesto 40 (80 mg, 1 eq.), el ácido 3-isopropilfenilborónico (65 mg, 1,75 eq.) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,05 eq.) en una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 296 (4 mg). EM-ESI: 363,1 $(M)^+$.

Ejemplo 297

2-(2-etilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxilato de metilo 297

En un reactor de microondas sellado se calientan a 140°C durante 10 min el compuesto 40 (80 mg, 1 eq.), el ácido 2-etilfenilborónico (60 mg, 1,75 eq.) y el tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,05 eq.), en una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 297 (11 mg). EM-ESI: 349,1$(M)^+$.

Ejemplo 298

2-(2-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-

[1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 298

En un reactor de microondas sellado se calientan a 140°C durante 10 min el compuesto 40 (80 mg, 1 eq.), el ácido 2-isopropilfenilborónico (65 mg, 1,75 eq.) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,05 eq.), en una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 298 (23 mg). EM-ESI: 363,1 $(M)^+$.

Ejemplo 299

2-(3-(trifluormetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxilato de metilo 299

En un reactor de microondas sellado se calientan a 140°C durante 10 min el compuesto 40 (80 mg, 1 eq.), el ácido 3-(trifluormetil)fenilborónico (76 mg, 1,75 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,05 eq.), en una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 299 (34 mg). EM-ESI: 389,1 $(M)^+$.

Ejemplo 300

2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-acetamida 300

Se desgasifica una mezcla de 194 mg (0,500 mmoles) de la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 411, 0,436 ml (2,00 mmoles) del 1-(tert-butildimetilsililoxi)-1-metoxi-eteno, 19,6 mg (0,025 mmoles) de diclorobis(tri-o-tolil-fosfina)paladio (II) (19,6 mg, 0,0250 mmoles) y 309 mg (1,00 mmoles) de fluoruro de tributil-estaño (309 mg, 1,00 mmoles)

en 3,0 ml de tetrahidrofurano y después se calienta a 80°C durante 18 horas. Se filtra la mezcla a través de Celite®, se mezcla el líquido filtrado con 10 ml de agua, se acidifica la mezcla a pH = 2 y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de metanol del 0 al 5 % en diclorometano), obteniéndose 98 mg del 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acetato de metilo (51%). M/z = 382,2. calculado = 381,18.

Se agita a 50°C durante 3 horas una mezcla de 98 mg (0,257 mmoles) de 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acetato de metilo y 2,0 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio en 6 ml de una mezcla 1:1 de metanol/tetrahidrofurano. Se concentra la mezcla y se acidifica a pH 3 por adición cuidadosa de cloruro de hidrógeno acuoso 1 N. Se recoge el precipitado y se seca con alto vacío durante 18 h, obteniéndose el ácido 2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)acético. Rendimiento: 58 mg. M/z = 368,2, calculado = 367,16.

Se agita durante 40 min una mezcla de 58 mg (0,158 mmoles) del ácido 2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-acético, 76 mg (0,20 mmoles) de hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio, 16 mg (0,30 mmoles) de cloruro amónico y 28 µl (0,200 mmoles) de TEA en 3,0 ml de N,N-dimetilformamida. Se concentra la mezcla con vacío y se tritura con 10 ml de agua. Se recoge el sólido y se purifica por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo), obte-

niéndose el compuesto 300. Rendimiento: 8,1 mg. M/z = 367,2, calculado = 366,18. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,3, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,49 (q, J = 6,2, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 302

1-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 302

Paso 1:

A una mezcla del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,92 g, 6,2 mmoles) y N'-isopropil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1,30 g, 7,5 mmoles) en DMF (20 ml) se le añaden a 0°C la DIPEA (2,70 ml, 15,5 mmoles) y el HATU (3,54 g, 9,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 7 h, se le añade la DMF (40 ml) y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo resultante entre DCM y agua. Se extrae la fase acuosa con DCM (x2), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con una solución de ácido cítrico al 10%, una solución saturada de bicarbonato sódico y después salmuera, se secan (Na2SO4) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, gradiente de EtOAc del 0 al 90 % en ciclohexano), obteniéndose el N'-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-N'-iso-propil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco

(3,02 g, rendimiento cuantitativo). LC-EM R_T = 4,76 min, [M+H]+ = 465/467. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,62 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,23-7,22 (2 H, m), 4,81 (1 H, s), 4,44 (4 H, s), 1,32 (9 H, s), 1,13 (6 H, d, J = 6,64 Hz).

Paso 2:

Se trata una solución del N'-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-N'-iso-propil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (2,71 g, 5,83 mmoles) en metanol (52 ml) con HCl 4N en dioxano (5,83 ml, 23,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se tritura el residuo resultante con éter de dietilo, obteniéndose el diclorhidrato de la N-isopropil-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de espuma amarilla pálida (2,69 g, rendimiento cuantitativo). LC-EM RT= 4,17 min, [M+H]+ = 365/367.

Paso 3:

Se trata una suspensión del diclorhidrato de la N-isopropil-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,69 g, 6,1 mmoles) en DCM (61 ml) con la TEA (3,84 ml, 27,6 mmoles). Se enfría la solución resultante a 0°C, se le añade por goteo el cloruro de metoxiacetilo (1,12 ml, 12,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,75 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (x2), se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución de ácido cítrico al 10 %, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca la solución orgánica (Na2SO4), se concentra con vacío y se tritura el sólido re-

sultante con éter de dietilo, obteniéndose la N-isopropil-N'-(2-metoxi-acetil)-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (2,29 g, 5,24 mmoles, 86%). LC-EM RT = 4,29 min, [M+H]+ = 437/439. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 9,61 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,27 (1 H, dd, J = 8,64, 2,06 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 2,06 Hz), 4,84 (1 H, t, J = 6,91 Hz), 4,45 (4 H, s), 3,92 (2 H, s), 3,33 (3 H, s), 1,15 (6 H, d, J = 6,66 Hz).

Paso 4:

Se suspende la N-isopropil-N'-(2-metoxi-acetil)-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,00 g, 2,29 mmoles) en oxicloruro de fósforo (V) (23 ml) y se agita a 100°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se somete el residuo a destilación azeotrópica con tolueno (x3), formándose un sólido marrón. Al sólido marrón se le añaden el ácido acético (23 ml) y cloruro amónico (1,76 g, 22,9 mmoles), se agita la mezcla resultante a 125°C durante 2,5 h, se le añade más cantidad de cloruro amónico (0,88 g, 11,4 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a 125°C durante 1 h y se concentra con vacío. Se trata el residuo resultante con agua y se extrae con DCM (x3). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se tritura el sólido resultante con éter de dietilo, obteniéndose el 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metoxi-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido ligeramente marrón (0,73 g, 1,74 mmoles, 76%). LC-EM RT = 4,95 min, [M+H]+ = 418/420. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,29 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,93

(1 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 8,66, 2,05 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 2,05 Hz), 5,79-5,78 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Paso 5:

Se desgasifica una mezcla del 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,24 mmoles), el 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (127 mg, 0,48 mmoles), el PdCl2(dppf).DCM (9,8 mg, 0,012 mmoles), carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmoles), DME (1,6 ml), agua (0,27 ml) e IMS (0,5 ml) y se calienta a 140°C durante 20 min por irradiación de microondas. Se reparte la mezcla reaccionante entre DCM y agua, se extrae la fase acuosa dos veces con DCM y se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a RP-HPLC (columna C18, gradiente de metanol del 5 al 95 % en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 302 en forma de sólido blanco (40 mg, 35%). LC-EM: RT = 3,77 min, [M+H]+ = 478. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,37 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,94 (2 H, d, J = 7,28 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,74 (1 H, s), 4,53 (4 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,04 (2 H, s), 3,32 (3 H, s), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,10 (6 H, s).

Ejemplo 303

(3R,4R)-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-3-ol 303

Se disuelve parcialmente el 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-

butilo (1,05 g, 2,21 mmoles) en éter de dimetilo del dietilenglicol seco (25 ml) y se le añade por goteo una solución de complejo de borano/THF (1M en THF, 13,2 ml, 13,2 mmoles). Se agita la mezcla brevemente a temperatura ambiente y se deja en reposo durante 16 h. Se enfría la mezcla con hielo y se le añaden sucesivamente por goteo agua (2 ml), hidróxido sódico 2M (6,5 ml) y peróxido de hidrógeno del 35% (1,7 ml, 16,24 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C durante 6 h, se enfría, se diluye con agua (aprox. 45 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 8,5 % en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,78 g, 71%), que contiene aprox. un 20% del isómero 4-hidroxipiperidina. Se recristaliza este material dos veces en acetato de etilo/metanol, obteniéndose el trans-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico que contiene <5% del isómero cis (0,38 g). LC-EM RT = 4,44, [M+H]+ = 495. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,39 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J = 2,62 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,29, 1,80 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,07-5,99 (1 H, m), 4,37-4,37 (6 H, m), 4,19-4,18 (1 H, m), 3,73-3,73 (1 H, m), 2,66-2,66 (3 H, m), 1,81-1,81 (1 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,01 Hz), 1,50 (9 H, s).

A una solución de trans-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (180 mg, 0,36 mmoles) en DCM (1 ml) y metanol (0,6 ml) se le añade lentamente HCl 4M en dioxano (1,6 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2,5 h y se concentra con

vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, formándose el 4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-3-ol que se resuelve, obteniéndose el enantiómero (3R,4R) 303 en forma de sólido blanco (172 mg, rendimiento cuantitativo). LC-EM: RT = 2,41 min, [M+H]+ = 395. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,30 (1H, ancha s), 9,10 (1H, ancha s), 8,36 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,10 (1H, ancha s), 8,06 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,87 (1H, m), 4,53 (4 H, d, J = 8,12 Hz), 3,90 (1H, ancha m), 3,25 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,52 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,50 (1 H, d, J = 6,58 Hz).

Ejemplo 305

2-(5-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida 305

Se hacen reaccionar con arreglo al ejemplo 420 el 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con el clorhidrato de la 2-carbamimidoil-acetamida y con el clorhidrato de la isopropilhidrazina. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 305 (se obtienen 29 mg). LC-EM: 433,0. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,79 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 306

5-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 306

Se disuelve el compuesto 22 (85,0 mg, 0,257 mmoles) en acetonitrilo (2 ml, 50 mmoles) y agua (2 ml, 100 mmoles) con una solución de acetato potásico (85,5 mg, 0,871 mmoles). Se desgasifica por burbujeo de nitrógeno durante 5 min. Se añade el ácido 2-fluor-piridina-5-borónico (47,1 mg, 0,334 mmoles) y después el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,0E1 mg, 0,035 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 145°C durante 35 min. Se enfría a t.amb. y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose el compuesto intermedio fluorado, la 10-(6-fluorpiridin-3-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina, que se disuelve en 1,2-dimetoxietano (3,00 ml, 28,9 mmoles). Se le añade HCl acuoso del 10% (3 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación y se calienta a 80°C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto 306, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 390,1.

Ejemplo 307

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-il)piperazin-2-ona 307

Se calienta en el microondas a 125°C durante 30 min una solución del compuesto 22 (80,0 mg, 0,242 mmoles), piperazin-2-ona (48,4 mg, 0,484 mmoles), XPhos (23,0 mg, 0,0484 mmoles) y tert-butóxido sódico (46,5 mg, 0,484 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto 307, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 395,2. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 8,06 (s, 1H), 8,03

(d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,72 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 2H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 308

2-(4-(2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)acetamida 308

Paso 1:

Se suspenden el 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (250 mg, 0,60 mmoles), el éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-N-Boc-4-borónico (370 mg, 1,20 mmoles), el carbonato de cesio (585 mg, 1,79 mmoles) y el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y DCM (24 mg, 0,03 mmoles) en DME (4,0 ml), IMS (1,3 ml) y agua (0,68 ml) y se purga la mezcla reaccionante con argón. En un tubo sellado se calienta la mezcla reaccionante por irradiación de microondas a 140°C durante 20 min. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se extrae con DCM (2 × 15 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, eluyendo con metanol al 5% en DCM), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma marrón (224 mg, 72%). LC-EM: RT = 5,08 min, [M+H]+ = 521.

Paso 2:

A una solución del 4-[2-(2-isopropil-5-metoxi-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-

azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (224 mg, 0,43 mmoles) en IMS (3 ml) se le añade una cantidad catalíticamente suficiente de paladio sobre carbón (10% en p.) y se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno a 50°C durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lavan los sólidos con IMS (10 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío y se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, eluyendo con MeOH al 2% en DCM), obteniéndose el 4-[2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (162 mg, 72%). LC-EM: RT = 5,05 min, [M+H]+ = 523.

Paso 3:

A una solución del 4-[2-(2-isopropil-5-metoxi-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (158 mg, 0,30 mmoles) en DCM (1,5 ml) se le añade el TFA (1,5 ml, 20,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se somete el residuo a destilación azeotrópica con éter. Se tritura el aceite resultante con éter de dietilo, obteniéndose la sal trifluoracetato del 2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido que se recoge por filtración (103 mg, 64%). LC-EM RT = 3,03 min, [M+H]+ = 423. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,56 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,38, 1,78 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,81-5,80 (1 H, m), 4,46 (4 H, d, J = 2,51 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,34 (2 H, d, J = 12,58 Hz), 3,27 (3 H, s), 2,98-2,95 (2 H, m), 2,82 (1 H, t, J = 11,91 Hz), 1,93

(2 H, d, J = 13,66 Hz), 1,75 (2 H, t, J = 12,95 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Paso 4:

Se trata una suspensión de la sal trifluoracetato del 2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azuleno (99 mg, 0,18 mmoles) en THF (1,8 ml) con 2-bromo-acetamida (109 mg, 0,2 mmoles) y después con carbonato potásico (56 mg, 0,41 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con DCM y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo resultante en metanol, se enfría la solución a 0°C, se trata con agua formándose un precipitado, que se filtra y se lava con una mezcla fría de metanol/agua, formándose un sólido blanco. Se somete el sólido a destilación azeotrópica con metanol y después con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 308 en forma de sólido blanco (38 mg, 43%). LC-EM: RT = 2,66 min, [M+H]+ = 480. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,39 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,09-7,08 (1 H, m), 6,97 (1 H, s), 5,76-5,74 (1 H, m), 4,58 (4 H, d, J = 14,42 Hz), 4,51 (2 H, s), 3,96 (2 H, s), 3,60 (2 H, d, J = 11,71 Hz), 3,37 (3 H, s), 3,20 (2 H, m), 2,86 (1 H, m), 2,03 (4 H, m), 1,53 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ejemplo 309

2-(1-isopropil-3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 309

Paso 1:

Se somete a vacío una mezcla del 9-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (2,00 g, 5,1 mmo-

les), el clorhidrato de la 2-metoxi-acetamidina (0,76 g, 6,1 mmoles) y la TEA (5,00 ml, 35,9 mmoles) en DMF (38 ml) y se rellena con nitrógeno (x3). Se trata la mezcla reaccionante con Xantphos (0,15 g, 0,26 mmoles) y acetato de paladio (II) (57 mg, 0,26 mmoles), se purga con monóxido de carbono gaseoso y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se purga con nitrógeno y se trata con el clorhidrato de la isopropil-hidrazina (1,70 g, 15,0 mmoles) y con ácido acético (19 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1,5 h y se diluye con EtOAc (350 ml). Se lava la solución con NaOH 1N (2 x 50 ml) y con salmuera (50 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 3% en DCM) y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el 9-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido de color rosa pálido (0,85 g, 2,0 mmoles, 40%). LC-EM RT = 4,95 min, [M+H]+= 418/420. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,44 (1 H, d, J = 2,57 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd, J = 8,74, 2,58 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,74 Hz), 5,72-5,63 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, J = 3,06 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Paso 2:

A una suspensión del 9-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (0,85 g, 2,0 mmoles) en IMS (20 ml) se le añade DCM (6 ml). Se desgasifica la mezcla con nitrógeno y se trata con paladio sobre carbón (10% de paladio, 50% de agua, 350 mg). Se somete el matraz a vacío, se rellena con hidrógeno, se agita a t.amb. 18 h se añade más cantidad de catali-

zador y se agita la mezcla reaccionante durante 72 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 309 en forma de sólido amarillo pálido (0,73 g, rendimiento cuantitativo). LC-EM RT = 4,55 min, [M+H]+ = 340. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,37 (2 H, dd, J = 9,88, 1,75 Hz), 7,30 (1 H, ddd, J = 7,93, 7,18, 1,70 Hz), 7,12-7,12 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, J = 8,19, 1,22 Hz), 5,83-5,74 (1 H, m), 4,48-4,47 (4 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 1,45 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 313

9-bromo-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 313

Se hacen reaccionar con arreglo al ejemplo 420 el 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con el clorhidrato de la ciclopropanocarboxamidina y el clorhidrato de la isopropilhidrazina. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 313 (se obtienen 75 mg). LC-EM: 414,0. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (m, H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (m. 4H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 12H).

Ejemplo 314

9-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 314

A una suspensión agitada del trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (189 mg, 0,37 mmoles) en DCE (3 ml) se le añaden el ácido acético (3 gotas, cantidad catalíticamente suficiente) acetaldehído (0,023 ml, 0,41

mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (94 mg, 0,44 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h, se le añade el DCM, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, se seca (MgSO4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, gradiente de metanol del 0 al 20% en DCM), se liofiliza en metanol/agua y se tritura en éter de petróleo, obteniéndose el compuesto 314 en forma de sólido marrón (18 mg, 12%). LC-EM: RT = 2,73 min, [M+H]+ = 407. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,32 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 2,38 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 8,41 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, J = 7,47 Hz), 2,97 (2 H, d, J = 10,98 Hz), 2,34 (2 H, q, J = 7,20 Hz), 1,95 (2 H, t, J = 11,47 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72-1,54 (3 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,20 Hz).

Ejemplo 315

(5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 315

Se calienta a 100°C durante 4 h una solución del 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 309 (280 mg, 0,67 mmoles) en HBr acuoso del 48% (4,19 ml) y se enfría a t.amb. Se neutraliza la solución por adición de una solución acuosa 1M de carbonato sódico, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el [5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metanol en forma de sólido de color crema (162 mg, 60%). LC-EM RT = 4,74 min, [M+H]+ = 404. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,30 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33

(1 H, dd, J = 8,65, 2,06 Hz), 7,27 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 5,82-5,75 (1 H, m), 5,18 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,51 (4 H, s), 4,40 (2 H, d, J = 5,99 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Se desgasifica una solución del [5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol (67 mg, 0,17 mmoles) en IMS, se trata con Pd/C (al 10% en p., 120 mg) y se agita a t.amb. con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite®, lavando con DCM y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 7 % en DCM), obteniéndose el compuesto 315 en forma de sólido blanco (13 mg, 24%). LC-EM: RT = 3,79 min, [M+H]+ = 326. RMN-H^1 400 MHz (DMSO-d_6) δ = 8,42 (1 H, dd, J = 8,03, 1,74 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33 (1 H, ddd, J = 8,16, 7,12, 1,77 Hz), 7,16-7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, J = 8,18, 1,21 Hz), 5,86 (1 H, t, J = 6,61 Hz), 5,21 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,52 (4 H, q, J = 5,81 Hz), 4,42 (2 H, d, J = 6,00 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz).

Ejemplo 316

3-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanamida 316

Se calienta a 100°C durante 6 horas una mezcla de 0,194 g (0,500 mmoles) del compuesto 194, 0,180 ml (2,00 mmoles) de acrilato de metilo, 22,4 mg (0,0999 mmoles) de acetato de paladio, 122 mg (0,400 mmoles) de tri-o-tolilfosfina y 0,278 ml (2,00 mmoles) de TEA en 4,0 ml de DMF. Se concentra la mezcla con vacío y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lavan los extractos orgánicos con HCl acuoso diluido, agua, salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con va-

cío. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice de 4 g eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo, obteniéndose el (E)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acrilato de metilo. Rendimiento = 0,11 g. M/z = 380,2, calculado = 379,16.

Se somete a hidrogenación con 100 mg de Pd al 10% sobre C durante 4 horas una solución de 0,11 g (0,28 mmoles) de (E)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acrilato de metilo en 5 ml de una mezcla de THF/etanol. Se filtra la mezcla a través de Celite®; se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-propanoato de metilo. Rendimiento: 96 mg. M/z = 382,2, calculado = 381,18, que se trata con hidróxido de litio, obteniéndose el ácido 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanoico. M/z = 368,2, calculado = 367,16.

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 300, se convierte el 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanoato de metilo en el compuesto 316. M/z = 367,1, calculado = 366,18. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (d, J = 8,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,81 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 4,48 (s, 4H), 2,80 (t, J = 7,5, 2H), 2,36 (dd, J = 16,8, 9,2, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,5, 6H).

Ejemplo 317

9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 317

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de la [9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepina-2-carboxamida (0,520 g, 1,96 mmoles) y la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,305 ml, 9,824 mmoles) en tolueno (28,2 ml, 265 mmoles). LC-EM: no hay stm, pico principal de m/z = 320,1. Se enfría el compuesto intermedio y se concentra. Se calienta a 85°C durante 3 horas una mezcla del compuesto intermedio y el clorhidrato de la isopropilhidrazina (0,4345 g, 3,929 mmoles) en ácido acético (18 ml, 320 mmoles). Se enfría la mezcla y se filtra para separar las impurezas insolubles. Se concentran las aguas madres con vacío. Se diluye el residuo con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto 317. EM: (ESI+) = 331,0. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,29 (s, 1H), 7,97 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 5,85 (dq, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,2, 2,5 Hz, 2H), 4,63 – 4,54 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 318

1-(5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina 318

Se trata una suspensión del [5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metanol 315 (166 mg, 0,51 mmoles) en DCM (5 ml) con el peryodinano de Dess-Martin (DMP, 238 mg, 0,56 mmoles) y en atmósfera de nitrógeno se agita la solución resultante a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con tiosulfato sódico (620 mg en 1 ml de agua), se le añade más cantidad de agua y se extrae dos veces con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), se

filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 5-(4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído en forma de sólido de color crema (170 mg, rendimiento cuantitativo). LC-EM RT = 4,30 min, [M+H]+ = 324. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,91 (1 H, s), 8,43 (1 H, dd, J = 8,06, 1,78 Hz), 8,11 (1 H, s), 7,34-7,34 (1 H, m), 7,17-7,17 (1 H, m), 7,07 (1 H, dd, J = 8,17, 1,23 Hz), 6,03 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 1,55 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Se agita a t.amb. durante 10 min una mezcla del 5-(4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído (85 mg, 0,26 mmoles), ácido acético (cantidad catalíticamente suficiente, 2 gotas), tamices moleculares de 4Å y clorhidrato de dimetilamina (24 mg, 0,29 mmoles) en THF (5 ml) y después se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (66 mg, 0,31 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h más, se diluye con DCM, se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a RP-HPLC (columna C18, gradiente de metanol del 5 al 98% en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 318 en forma de sólido blanco (13 mg, 14%). LC-EM: RT = 3,18 min, [M+H]+ = 353. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,45 (1 H, dd, J = 8,02, 1,76 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,39-7,32 (1 H, m), 7,19-7,19 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 8,15, 1,25 Hz), 5,89 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 2,46 Hz), 3,47 (2 H, s), 2,24 (6 H, s), 1,51 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ejemplo 319

cis-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-

piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica 319

Paso 1:

Se disuelve el trans-3-hidroxi-4-[2-(2-iso-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico del ejemplo 328 (que contiene aprox. un 24% del isómero 4-hidroxipiperidina, 0,32 g, 0,65 mmoles) en DCM (15 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se le añade por goteo el peryodinano de Dess-Martin (0,3 M en DCM, 4,33 ml, 1,3 mmoles), se agita la mezcla a 0-10°C durante 7 h y se mantiene enfriada durante 16 h. Se añaden soluciones acuosas de bisulfato sódico y bicarbonato sódico (10 ml de cada una) y se agita la mezcla a t.amb. durante 15 min. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM) y se tritura con éter, obteniéndose el 4-[2-(2-iso-propil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-di-hidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (86 mg). Se recupera una cantidad adicional de producto de las aguas de la trituración (59 mg). Rendimiento total = 145 mg (45%). LC-EM RT = 3,53, [M+H]+ = 493, [M+H+MeOH]+ = 525.

Paso 2:

Se enfría a -78°C una solución del 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo-[e]azulen-8-il]-3-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (145 mg, 0,29 mmoles) en THF seco (10 ml) y se le añade por goteo una solución de tri-sec-butil-borhidruro de litio en THF (L-Selectride®, 1M, 0,30 ml, 0,30 mmoles). Se agita la

mezcla a -78°C durante 1 h y se le añade por goteo una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el cis-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (92 mg, 64%). LC-EM RT = 3,39, [M+H]+ = 495.

Paso 3:

A una solución del cis-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (92 mg, 0,186 mmoles) en DCM (0,5 ml) y metanol (0,3 ml) se le añade lentamente una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 0,8 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y 20 min y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante dos veces con éter y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato del cis-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-piperidin-3-ol racémico (86 mg, 108%). LC-EM RT = 1,93, [M+H]+ = 395.

Paso 4:

Se hace reaccionar el clorhidrato del cis-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-3-ol racémico (86 mg, 0,19 mmoles) con la N,N-dimetil-2-cloroacetamida (26 mg, 0,21 mmoles), obteniéndose el compuesto 319 (51 mg, 57%). LC-EM: RT = 2,58 min, [M+H]+ = 480. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90-7,90 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J =

8,37, 1,72 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,65 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,56-4,41 (4 H, m), 4,08 (1 H, br), 3,79 (1 H, br), 3,17 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 2,88 (2 H, m), 2,82 (3 H, s), 2,62 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 2,22 (2 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz).

Ejemplo 320

trans-2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida racémica 320

Se hace reaccionar el clorhidrato del trans-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-3-ol racémico (0,15 g, 0,35 mmoles) con la N,N-dimetil-2-cloroacetamida (46 mg, 0,38 mmoles), obteniéndose el compuesto 320 (135 mg, 80%). LC-EM: RT = 2,50 min, [M+H]+ = 480. RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,40 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,08-7,03 (1 H, m), 6,82 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 6,02 (1 H, m), 4,38 (4 H, m), 4,10 (1H, ancha m), 3,38 (2 H, m), 3,31 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,00 (1H, m), 2,98 (3 H, s), 2,47 (2H, m), 1,86 (2 H, m), 1,60 (6 H, dd, J = 6,59, 2,76 Hz).

Ejemplo 321

2-((1R,3R,5S)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il)acetamida 321

Paso 1:

Se introducen en un matraz el 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo-[e]azuleno (1,00 g, 2,67 mmoles), bis(neopentil-glicolato)-diboro (905 mg, 4,01 mmoles), acetato potásico (918 mg, 9,35 mmoles) y dioxano (12 ml), se sella el matraz y se desgasifica con nitrógeno durante 10 min. A la mezcla reaccionante se

le añade el PdCl2dppf.DCM (109 mg, 0,13 mmoles, 5 % molar), se purga con nitrógeno y se agita a 90°C durante 65 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con DCM (200 ml) y se trata con carbón activo. Se filtra la mezcla, se lava el líquido filtrado con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose el 8-(5,5-dimetil-[1,3,2]-dioxaborinan-2-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (1,00 g, 2,46 mmoles, 92%). LC-EM RT = 3,79 min, [M-HCC(CH3)2CH+H]+ = 340.

Paso 2:

A una solución del 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano-8-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 2,22 mmoles) en THF (5 ml) se le añade por goteo a -78°C el LiHMDS 1M en THF (2,44 ml, 2,44 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 1 h y se le añade por goteo una solución de N-fenil-bis(trifluormetanosulfonimida) (872 mg, 2,44 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 4 h y se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con EtOAc, se seca ($MgSO_4$), se concentra con vacío y se somete a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en ciclohexano). Se sigue purificando el residuo resultante por cromatografía flash (SiO2, gradiente de DCM del 0 al 100 % en ciclohexano), obteniéndose el 3-trifluormetanosulfoniloxi-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de tert-butilo (402 mg, 0,56 mmoles, 25%). RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 6,11 (1 H, s), 4,48 (2 H, m), 3,02 (1H, m), 2,26 (1 H, m), 2,13 (1 H, m), 2,09 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 2,03 (1 H, s), 1,48 (9 H, s).

Paso 3:

En un matraz se introducen el 8-(5,5-dimetil-[1,3,2]-dioxaborinan-2-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-

4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (237 mg, 0,56 mmoles), PdCl2dppf.DCM (46 mg, 0,06 mmoles, 10 % molar) y carbonato de cesio (456 mg, 1,40 mmoles), se conecta al vacío y se rellena con nitrógeno. A la mezcla resultante se le añade una solución del 3-trifluormetanosulfoniloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de tert-butilo (402 mg, 0,56 mmoles) en DME (2 ml) y después agua (0,2 ml). Se somete la mezcla reaccionante a vacío, se rellena con nitrógeno y se agita a 110 °C durante 1,5 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua, se separa la fase orgánica, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de EtOAc del 0 al 100 % en ciclohexano), obteniéndose el 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (177 mg, 0,35 mmoles, 63%). LC-EM RT = 4,84 min, [M+H]+ = 503.

Paso 4:

A una solución desgasificada del 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-di-aza-benzo[e]-azulen-8-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de tert-butilo (176 mg, 0,35 mmoles) en ácido acético (7 ml) se le añade el hidróxido de paladio sobre carbón (20% de paladio, 50% de agua, 62 mg). Se somete el matraz a vacío, se rellena con hidrógeno gaseoso (x3) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 100 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose una mezcla de endo/exo-3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

en forma de goma negra (177 mg, 0,35 mmoles, rendimiento cuantitativo). LC-EM RT = 4,83 min, [M+H]+ = 505.

Paso 5:

A una solución del 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (177 mg, 0,35 mmoles) en dioxano (10 ml) se le añade HCl 4M en dioxano (5 ml) y metanol (5 ml). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 18 h y se concentra con vacío. Se recoge el residuo resultante en metanol y se introduce en un cartucho SCX-2, eluyendo con metanol y después con NH3 2M en metanol. Se concentran las fracciones básicas con vacío, obteniéndose una mezcla del endo/exo-8-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de vidrio marrón (91 mg, 0,22 mmoles, 64%). LC-EM RT = 2,77 min y 2,91 min, [M+H]+ = 405.

Paso 6:

Se trata una solución del endo/exo-8-(8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (91 mg, 0,22 mmoles) en DCM (1 ml) con la TEA (38 µl, 0,27 mmoles) y después con bromoacetamida (37 mg, 0,27 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 22 h y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de NH_3 2M (en metanol) del 0 al 7% en DCM) y se separan los isómeros endo/exo por RP-HPLC (columna C6-fenilo, gradiente de acetonitrilo del 5 al 25 % en agua + 0,1% de HCO2H durante 20 min), obteniéndose el compuesto epigrafiados en forma de sólido blanco (3 mg y 13 mg del isómero que se eluye en 1er lugar y en 2° lugar, respectivamente). El isóme-

ro que eluye en 1er lugar se denomina compuesto 321: LC-EM: RT = 2,64 min, [M+H]+ = 462. RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,45 (1 H, d, J = 8,40 Hz), 8,10 (1H, br),7,97 (1 H, br), 7,89 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,02 (1 H, s), 5,99 (1 H, m), 5,81 (1 H, br), 4,49-4,47 (4 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,19 (3 H, m), 2,66-2,56 (2 H, m), 2,04-1,96 (4 H, m), 1,66 (2 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Ejemplo 322

2-((1R,3s,5S)-3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il)acetamida 322

Aplicando el procedimiento del ejemplo 321, el isómero que eluye en 2° lugar se denomina compuesto 322: LC-EM: RT = 2,70 min, [M+H]+ = 462. RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,45 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,02 (1H,br),7,88 (1 H, d, J = 0,67 Hz), 7,74 (1 H, br), 7,66 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,82 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,99-5,98 (1 H, m), 5,75 (1 H, br), 4,47-4,46 (4 H, m), 3,42 (2 H, m), 3,16 (2 H, s), 2,92-2,90 (1 H, m), 2,10-2,08 (2 H, m), 2,00 (2 H, t, J = 12,82 Hz), 1,82-1,81 (4 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Ejemplo 323

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]-oxazepina 323

Se calienta en el microondas a 160°C durante 20 min una solución de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina (66,0 mg, 0,200 mmoles), 1-metil-piperazina, (88,5 µl, 0,798 mmoles) y trietilamina (167 µl, 1,20 mmoles) en N,N-dimetil-acetamida (3,00 ml, 32,3 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc.

Se lava el líquido filtrado con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el producto en bruto por r-HPLC, obteniéndose el compuesto 323. EM: (ESI+) = 395,2, RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 324

4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 324

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 323 se hace reaccionar la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina con la piperazin-2-ona, obteniéndose el compuesto 324. EM: (ESI+) = 395,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,40 (m, 4H), 4,06 (s, J = 8,0 Hz, 2H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 325

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-2-ona 325

Se calienta a 150°C durante 2 d una solución de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 264 (55,0 mg, 0,166 mmoles), la piperazin-2-ona (0,110 g, 1,10 mmoles) y la trietilamina (0,275 ml, 1,97 mmoles) en N-metilpirrolidinona (3,00 ml, 31,1 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a

través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto 325, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 395,1, RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,30 (m, 4H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,63 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 327

4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 327

Con arreglo al procedimiento descrito para el compuesto 203, sustituyendo el ácido 2-fluorpiridin-3-ilborónico por el ácido 2-fluorpiridin-4-ilborónico se obtiene la 10-(2-fluorpiridin-4-il)-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,242 g, 24%, EM (ESI(+)): m/z = 404,9 (M+H), que se trata con HCl acuoso del 10%, obteniéndose el compuesto 327 (0,141 g, 59%). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 11,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 7,49 (d, J = 6,9, 1H), 7,15 (d, J = 8,6, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (d, J = 6,2, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,7, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). EM (ESI(+)): m/z 403,1 (M+H).

Ejemplo 328

(3R,4S)-4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-3-ol 328

Paso 1:

Se disuelve parcialmente el 4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-

[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (0,60 g, 1,22 mmoles) en éter de dimetilo del dietilenglicol seco (14 ml) y se le añade por goteo una solución del complejo de borano/THF (1M en THF, 7,29 ml, 7,29 mmoles). Se agita la mezcla brevemente a temperatura ambiente y se deja en reposo durante 16 h. Se enfría la mezcla con hielo y se le añaden por goteo sucesivamente agua (1,1 ml), hidróxido sódico 2M (3,6 ml) y peróxido de hidrógeno del 35% (0,94 ml, 8,98 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C durante 8 h, se enfría, se diluye con agua (aproximadamente 30 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na2SO4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el trans-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (0,46 g, 74%), que contiene aprox. un 20% del isómero 4-hidroxipiperidina. LC-EM RT = 4,48, [M+H]+ = 509.

Paso 2:

Se suspende el trans-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (0,215 g, 0,42 mmoles) en THF seco (10 ml) y se le añaden la trifenilfosfina (0,22 g, 0,85 mmoles) y el ácido cloroacético (82 mg, 0,85 mmoles). Se añade por goteo el azodicarboxilato de dietilo (0,133 ml, 0,85 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Se concentra la mezcla y se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, gradiente de metanol del 0 al 10 % en DCM). Se disuelve el material impuro resultante en DCM seco (5 ml) y se le añaden

la trifenilfosfina, ácido cloroacético y azodicarboxilato de dietilo (las mismas cantidades que antes). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se concentra con vacío, se tritura el producto en bruto con éter y se concentra el líquido. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5 % en DCM), obteniéndose el cis-3-(2-cloro-acetoxi)-4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico impuro (0,297 g), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. LC-EM RT = 4,61, [M+H]+ = 585/587.

Paso 3:

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una solución del cis-3-(2-cloro-acetoxi)-4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico impuro (0,297 g) en dioxano (5 ml) con una solución acuosa de hidróxido sódico (1M, 4,2 ml) y se calienta a 50°C durante aprox. 24 h. Se extrae la mezcla enfriada tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na2SO4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5 % en DCM), obteniéndose el cis-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico (17 mg). LC-EM RT = 4,50, [M+H]+ = 509.

A una solución de cis-3-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico

(17 mg, 0,36 mmoles) en DCM (1 ml) y metanol (0,6 ml) se le añade lentamente HCl 4M en dioxano (1,5 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2,5 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo resultante en éter de dietilo, obteniéndose el cis-4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-3-ol racémico, que se resuelve como enantiómero (3R,4S) 328 en forma de sólido blanco (10 mg, 67%). EM RT = 2,47, [M+H]+ = 409. RMN-H^1 (DMSO-d6) δ = 8,92 (1H, ancha d), 8,33 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,66 Hz), 5,79 (1 H, t, J = 6,59 Hz), 4,50 (4 H, d, J = 7,99 Hz), 4,06 (1 H, s), 3,27 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 2,97 (2 H, d, J = 14,58 Hz), 2,32-2,27 (1H, m), 2,29 (3 H, s), 1,74 (1 H, d, J = 13,43 Hz), 1,46 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ejemplo 329

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida 329

Se somete a ultrasonidos una suspensión del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (310 mg, 0,72 mmoles) en DCM (6 ml) y la TEA (0,3 ml, 2,16 mmoles), se agita, se le añade la N,N-dimetil-2-cloro-acetamida (98 mg, 0,8 mmoles) y el TBAI (28 mg, 0,072 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 72 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo resultante entre agua y DCM, se extrae la fase acuosa cinco veces con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0

al 10 % en DCM) y se tritura en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 329 en forma de sólido blanco (129 mg, 38%). LC-EM: RT = 2,71 min, [M+H]+ = 478. RMN-H^1 400 MHz (CDCl3) δ = 8,44 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,91 (1 H, t, J = 6,63 Hz), 4,45 (4 H, d, J = 14,92 Hz), 3,39 (2 H, m), 3,11 (2 H, m), 3,10 (3 H, s), 2,99 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,54 (2 H, m), 2,41 (3 H, s), 1,90 (4 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,65 Hz).

Ejemplo 330

2-(3-hidroxi-4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida 330

Se agita vigorosamente a t.amb. durante 7,5 h una mezcla del clorhidrato del trans-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-3-ol racémico (199 mg, 0,46 mmoles), 2-bromo-2-metil-N-metil-propionamida (83 mg, 0,46 mmoles), NaOH (2 ml, solución acuosa al 50%), TBAB (16 mg, 0,05 mmoles) y DCM (2,5 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con metanol al 10% en DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el compuesto 330 (84 mg, 37%). LC-EM: RT = 2,54 min, [M+H]+ = 494. RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,44 (1 H, d, J = 8,23 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 7,08 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,03-6,01 (1 H, m), 4,77-4,07 (4 H, m), 3,82 (1 H, br), 3,17 (1 H, m), 2,86 (3 H, d, J = 4,98 Hz), 2,85 (2H, m), 2,46 (1 H, m), 2,27 (1 H, m),

2,18 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,61 (6 H, m), 1,27 (6 H, d, J = 10,69 Hz).

Ejemplo 331

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida 331

Se calienta a 150°C durante 2 días una solución de 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 264 (80,0 mg, 0,242 mmoles), 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (0,275 g, 1,60 mmoles) y trietilamina (0,400 ml, 2,87 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (4,36 ml, 45,2 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra. A una solución de compuesto intermedio éster de etilo en bruto en tetrahidrofurano (3,00 ml, 37,0 mmoles) y agua (3,00 ml, 166 mmoles) se le añade el hidróxido de litio hidratado (0,0406 g, 0,967 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se lava con EtOAc. Se concentra la fase acuosa, obteniéndose el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético, que se emplea para la reacción siguiente. EM: (ESI+) = 439,2.

Se disuelve el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético (0,050 g, 0,00011 moles) en N,N-dimetilformamida (1,79 ml, 0,0231 moles) y se trata sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (0,119 ml, 0,000686 moles), el clorhidrato de la dimetilamina (0,0373 g, 0,000457 moles) y el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetra-

metil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0521 g, 0,000137 moles). Se agita a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto 331, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 466,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 – 5,79 (m, 1H), 4,50 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 3,53 (s, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 332

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acetamida 332

Se disuelve el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético del ejemplo 331 (0,050 g, 0,11 mmoles) en DMF (1,79 ml, 0,0231 moles) y se trata sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (0,119 ml, 0,686 mmoles), cloruro amónico (0,0244 g, 0,457 mmoles) y hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0521 g, 0,137 mmoles). Se agita a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto 332, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 466,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,93 (dt, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,4 Hz, 4H), 3,57 (s, 5H), 2,91 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 333

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9(8H)-ona 333

Se calienta a 125°C durante 2 h una solución de la 9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina-2-carboxamida (55,0 mg, 0,166 mmoles) en ácido sulfúrico (0,70 ml, 13 mmoles) y agua (0,70 ml, 39 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se neutraliza con NaOH 1M y se extrae EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na2SO4 y se concentra, obteniéndose después de la purificación por r-HPLC el compuesto 333. EM: (ESI+) = 313,0.

Ejemplo 334

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)-N-metilacetamida 334

Se calienta a 150°C durante 2 d una solución de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina (150,0 mg, 0,4535 mmoles), 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (0,275 g, 1,60 mmoles) y la TEA (0,400 ml, 2,87 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (4,36 ml, 45,2 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto intermedio éster de etilo que se disuelve en tetrahidrofurano (8,00 ml, 98,6 mmoles) y agua (8,00 ml, 444 mmoles). Se añade el hidróxido de litio hidratado (0,07612 g, 1,814 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temp. ambiente, se trata con agua y se lava con EtOAc. Se concentra la fase acuosa, obteniéndose el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético. EM: (ESI+) = 439,4.

Se disuelve el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]-oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético (0,050 g, 0,00011 moles) en N,N-dimetilformamida (1,79 ml, 0,0231 moles) y se trata sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (0,119 ml, 0,000686 moles), metilamina 2,00 M en tetrahidrofurano (0,228 ml) y hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0521 g, 0,000137 moles). Se agita a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto 334, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 452,2.

Ejemplo 335

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida 335

Se disuelve el ácido 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]-oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acético del ejemplo 334 (0,050 g, 0,00011 moles) en N,N-dimetilformamida (1,79 ml, 0,0231 moles) y se trata sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (0,119 ml, 0,000686 moles), clorhidrato de la dimetilamina (0,0373 g, 0,000457 moles) y hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0521 g, 0,000137 moles). Se agita a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y

se concentra, obteniéndose el compuesto 335, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 466,3

Ejemplo 337

1-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)metil)urea 337

En un matraz de microondas de 35 ml se introducen el compuesto 40 (0,6 g, 2,0 mmoles), obtenido con arreglo al ejemplo 40, el 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,477 mmoles, 2,02 mmoles) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,059 g, 0,084 mmoles). A continuación se añaden el carbonato potásico (1,0 M en agua, 5 ml) y acetonitrilo (5 ml). Se somete el matraz a irradiación de microondas a 140°C durante 20 min. Se sigue diluyendo la mezcla con EtOAc y se aísla el producto mediante una extracción ácido-base, obteniéndose 0,3 g (rendimiento = 50 %) del ácido 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico.

Se disuelve el ácido 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carboxílico (0,3 g, 0,9 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml), se le añaden el cloruro amónico (0,19 g, 3,6 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,8 mmoles) y en último lugar el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (0,37 g, 0,98 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h. La reacción es completa según indica el análisis por LC-EM. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con salmuera y se secan con Na_2SO_4. Se filtra el líquido y se concentra a sequedad. Se emplea el residuo en bruto para la reacción siguiente sin

realizar más pasos de purificación. De este modo se obtienen 0,3 g (rendimiento cuantitativo) de la 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina-9-carboxamida 346. EM (ESI+) m/z = 338,1 ($M+H^+$), calculado = 338,4.

Se suspende el tetrahidroaluminato de litio (0,047 g, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) y se enfría a 0°C. Se añade una solución del compuesto 346 (0,3 g, 0,9 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante una temperatura baja durante 10 min. Se deja calentar gradualmente el matraz a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de éter de dietilo y una solución acuosa saturada de la sal de Rochelle (1:1). Se agita muy vigorosamente la mezcla que contiene una emulsión significativa hasta que se separan las fases (aprox. 2 h). Se reparten las fases y se extrae la fase acuosa numerosas veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,15 g (0,46 mmoles) de la (2-(1-iso-propil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)metanamina 347 (EM (ESI+) m/z = 323,1 ($M+H^+$), calculado = 323,4) que se disuelve en ácido acético glacial (0,8 ml) y agua (5 ml). Se añade por goteo una solución de cianato potásico (0,114 g, 1,41 mmoles) en agua. Se añade la N,N-dimetilformamida (3 ml) para facilitar la disolución. Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Seguidamente se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra, obteniéndose 0,02 g (rendimiento = 10 %) del compuesto 337. EM (ESI+) m/z = 367,1 ($M+H^+$), calculado = 367,4. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,53 (s, 5H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61

(d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,42 (s, 7H), 4,47 (s, 3H), 4,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 338

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 338

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el el compuesto 93 y la L-prolinamida, se somete el producto en bruto a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 8 % en DCM) y se recristaliza en metanol, obteniéndose el compuesto 338 en forma de sólido blanco (115 mg, 44%). LC-EM: RT = 2,48 min, [M+H]+ = 409. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,06 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,33 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,53-4,45 (4 H, m), 4,30 (1 H, d, J = 8,51 Hz), 3,59 (1 H, s), 3,37 (1 H, d, J = 9,93 Hz), 2,18 (1 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,43 Hz).

Ejemplo 339

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperidina-4-carboxamida 339

Se trata el compuesto 93 con hidruro sódico (1,2 eq.), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. o a 40°C durante un tiempo de 15 min a 1,25 h y se le añade la benceno-bis(trifluormetano)sulfonamida (1,2 eq.). Se continúa la agitación a t.amb. hasta que se observa que la piridona se ha consumido por completo (CCF o LC-EM), se añade la amida del ácido piperidina-4-carboxílico (de 1 a 2,5 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante a 70 - 100°C hasta que deje de obser-

varse reacción. Se aíslan los productos en bruto por eliminación del disolvente con vacío, precipitación de la mezcla reaccionante por adición de agua, adición de agua y extracción con acetato de etilo o DCM, o empleando un cartucho Isolute SCX-2 y se recristaliza el producto en bruto en metanol, obteniéndose el compuesto 339 en forma de sólido blanco (161 mg, 60%). LC-EM: RT = 2,41 min, [M+H]+ = 423. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,65 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,51-4,49 (4 H, m), 4,31 (2 H, d, J = 13,19 Hz), 2,94-2,81 (2 H, m), 2,38-2,35 (1 H, m), 1,73 (2 H, m), 1,53 (2 H, dd, J = 12,25, 3,87 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 340

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-4-ol 340

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339, a partir del compuesto 93 y la 4-hidroxipiperidina, se recristaliza el producto en bruto en metanol, obteniéndose el compuesto 340 en forma de sólido blanco (106 mg, 42%). LC-EM: RT = 2,48 min, [M+H]+ = 396. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,83 (1 H, s), 6,33 (1 H, s), 5,97-5,88 (1 H, m), 4,69 (1 H, d, J = 4,26 Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,03-3,99 (2 H, m), 3,75-3,67 (1 H, m), 3,14-3,13 (2 H, m), 1,80-1,71 (2 H, m), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,34-1,33 (2 H, m).

Ejemplo 341

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-morfolino-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 341

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339, a partir del compuesto 93 y la morfolina, se recristaliza el producto en bruto en metanol, obteniéndose el compuesto 341 en forma de sólido blanco (107 mg, 44%). LC-EM: RT = 3,12 min, [M+H]+ = 382. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 9,14 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 3,70 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 3,50 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 342

N-isopropil-2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperazin-1-il)acetamida 342

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 331 se obtiene el compuesto 342. EM: (ESI+) = 480,2.

Ejemplo 343

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)azetidina-3-carboxamida 343

Se calienta a 150°C durante 2 días una solución de la 9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina-2-carboxamida (45,0 mg, 0,136 mmoles), el ácido azetidina-3-carboxílico (30,0 mg, 0,297 mmoles) y la TEA (0,300 ml, 2,15 mmoles) en alcohol isopropílico (1,00 ml, 13,1 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se lava con EtOAc. Se acidifica la fase acuosa y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se concentra, formándose el compuesto intermedio ácido carboxílico, el ácido 1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-il)azetidina-3-carboxílico (EM (ESI+) = 396,1), que se disuelve (0,060 g, 0,00015 moles) en DMF (2,37 ml, 0,0306 moles) y se trata sucesivamente con N,N-

diisopropiletilamina (0,158 ml, 0,000910 moles), cloruro amónico (0,0325 g, 0,000607 moles) y hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0692 g, 0,000182 moles). Se agita a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto 343, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) = 395,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,96 – 5,76 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 345

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanamida 345

Se calienta a 105°C durante 18 horas una mezcla desgasificada de 187 mg (0,500 mmoles) del compuesto 194, 320,6 mg (2,000 mmoles) del (1-trimetil-sililoxi)-1-metoxiprop-1-eno, 19,4 mg (0,025 mmoles) de bromo(tri-t-butilfosfina)paladio dímero y 154,5 mg (0,500 mmoles) de fluoruro de tributil-estaño en 4,0 ml de 1,4-dioxano. Después de la separación se consigue una mezcla de los ésteres saturado e insaturado del producto de la desbromación por cromatografía de columna eluyendo con un gradiente de metanol del 1 al 4% en diclorometano. Se hidrogenan 98 mg de la mezcla anterior y 100 mg de Pd al 10% sobre C en 12 ml de etanol con una presión de hidrógeno de 1 atm durante 3 horas. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 80 mg del 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-tri-azol-5-il)-5,6-

dihidrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanoato de metilo puro. M/z = 382,1, calculado = 381,18.

Se hacen reaccionar el 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanoato de metilo y el hidróxido de litio, obteniéndose el ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)propanoico, M/z = 368,2, calculado = 367,16, que se convierte en el compuesto 345. M/z = 367,1, calculado = 366,18. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,88 (dt, J = 12,5, 6,2, 1H), 4,50 (d, J = 4,7, 4H), 3,57 (q, J = 6,9, 1H), 1,48 (d, J =6,5, 6H), 1,31 (d, J = 6,9, 3H).

Ejemplo 348

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(oxetan-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 348

Generación del ácido borónico: Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azuleno (ejemplo 57, 0,495 g, 0,00114 moles) y peryodato sódico (0,730 g, 0,00341 moles) en una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano (7,38 ml) y agua (1,84 m). Se añade el cloruro de hidrógeno acuoso (0,000796 moles, 1N, 0,8 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla con agua y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se emplea el material en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

En un vial CEM de microondas se introducen el ácido borónico en bruto (0,154 g, 0,437 mmoles), el yoduro de níquel (II) (0,0186 g, 0,0596 mmoles), el clorhidrato del trans-2-aminociclohexanol (0,00904 g, 0,0596 mmoles) y hexametildisilazano sódico (0,477 mmoles, 2M en THF, 0,24 ml), en alcohol isopropílico desgasificado (0,91 ml) y sulfóxido de dimetilo (1,5 ml). Se purga la mezcla continuamente con nitrógeno. Se añaden el 3-yodooxetano (0,0731 g, 0,398 mmoles) en alcohol isopropílico (0,21 ml) y se cierra inmediatamente el vial con el tapón. Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C en el microondas durante 25 minutos. Se observa una conversión de aprox. el 50% del producto según análisis LC/EM - se observa también la protodesboronación. Se diluye la mezcla con DCM y se filtra a través de Celite®. Se añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se introduce el material en bruto en forma sólida en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (EtOAc al 50% en hexanos) y se purifica de nuevo por HPLC en fase inversa, obteniéndose 25,8 mg del compuesto 348 en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 366,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,93 – 5,73 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,33 – 4,18 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 352

N-hidroxi-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acetamida 352

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 316 se hacen reaccionar el ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acético 336 y la hidroxilamina, obteniéndose el compuesto 352. M/z =

369,1, calculado = 368,16. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 10,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2, 1H), 7,92 (d, J = 2,9, 2H), 7,04 (d, J = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95 – 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,7, 4H), 3,29 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 354

1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-metil)urea 354

Se hacen reaccionar la C-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-metilamina en ácido acético y agua con el cianato potásico en agua, obteniéndose el compuesto 354. EM (ESI+) = 452,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,57 (br, 2H), 4,49-4,38 (m, 4H), 4,12 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 355

(2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-metanamina 355

A una solución del compuesto 51 (5,00 g, 0,0162 moles) en tolueno (85 ml) se le añade el dimetilacetal de la dimetilacetamida (7,23 ml, 0,0487 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 95°C durante 4 h. Se elimina el tolueno con vacío y se emplea el compuesto 46 en bruto para el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI+) = 377,1/379,1

Se disuelve el compuesto 46 (0,0162 moles) en ácido acético (50 ml). Se le añade el clorhidrato de la 2,4-difluorfenil-hidrazina (3,52 g, 0,0195 moles) y se agita la

mezcla reaccionante a 95°C durante una noche. Se elimina el ácido acético con vacío. Se introduce el material en bruto en forma sólida en la parte superior de una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (metanol del 4 al 10% en cloruro de metileno), obteniéndose 3,662 g del 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-di-hidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido anaranjado. EM (ESI+) = 458,0/460,0

Se hace reaccionar el 8-bromo-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno con el cianuro de cinc y tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) en DMF por irradiación de microondas de 60 W durante 30 minutos ($T_{máx}$ = 175°C), obteniéndose el 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-di-hidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-8-carbonitrilo. EM (ESI+) = 405,1.

Al 2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-8-carbo-nitrilo en tetrahidrofurano se le añade por goteo a 0°C el tetrahidroaluminato de litio (1M en THF). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas y se trata con una solución saturada de Na_2SO_4 hasta que cesa el desprendimiento de H_2. Se añade el $MgSO_4$ y se diluye la mezcla total con cantidades copiosas de DCM, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (MeOH del 1 al 15% en DCM con un poco de Et_3N), obteniéndose el compuesto 355. EM (ESI+) = 409,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 356

9-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina-2-carboxamida 356

Paso 1:

Se hace burbujear CO a través de un matraz sellado que contiene el 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (500 mg, 1,28 mmoles), cloruro de paladio (II) (6 mg, 0,03 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (15 mg, 0,03 mmoles). Se añaden el 2-isopropilaminoetanol (172 mg, 1,67 mmoles) y la TEA (0,53 ml, 3,8 mmoles) en forma de solución en tolueno (2,5 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3,5 h. Se lava la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc (2 × 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 2 al 3% en DCM), obteniéndose la (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-bromo-4,5-di-hidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (123 mg, 23%). LC-EM: RT = 3,11 min, [M+H]+ = 394/396

Paso 2:

Se suspenden la (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-bromo-4,5-di-hidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azuleno-2-carboxílico (114 mg, 0,28 mmoles), el éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-N-Boc-4-borónico (129 mg, 0,62 mmoles), el carbonato potásico (96 mg, 0,69 mmoles) y el PdCl2dppf.DCM (20 mg, 0,02 mmoles) en DMF (1,5 ml) y se purga la mezcla reaccionante con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 h. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se extrae con EtOAc (2 × 15 ml), se reúnen los ex-

tractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de MeOH del 0 al 2% en DCM), obteniéndose el 4-{2-[(2-hidroxi-etil)-isopropil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (115 mg, 80 %). LC-EM: RT = 3,48 min, [M+H]+ = 497.

Paso 3: clorhidrato de la (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una solución del 4-{2-[(2-hidroxi-etil)-isopropil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (112 mg, 0,23 mmoles) en IMS (3 ml) se le añaden el ácido clorhídrico (2 ml, 2M, 4,0 mmoles) y paladio sobre carbón (20 mg, al 10% en peso). Se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno a 50°C durante 4,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lavan los sólidos con IMS (10 ml). Se concentra el líquido filtrado con vacío y se somete a destilación azeotrópica con acetonitrilo, obteniéndose el clorhidrato de la (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de aceite viscoso (110 mg). LC-EM: RT = 0,32 min, [M+H]+ = 399.

A una mezcla agitada del el clorhidrato de la (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (127 mg, 0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden el carbonato potásico (127 mg, 0,92 mmoles), la N,N-dimetil-2-cloroacetamida (36 mg, 0,3 mmoles) y el KI (cantidad catalíticamente suficiente), se continúa la agitación a t.amb. durante 72 h y se

concentra con vacío. Se diluye el residuo resultante con EtOAc, se lava con agua y después con salmuera, se seca (Na2SO4), se filtra y se concentra con vacío. Se pasa el residuo resultante a través de un cartucho Isolute SCX-2 eluyendo con DCM/metanol y después con NH_3 2M en metanol. Se reúnen las fracciones básicas y se concentran con vacío, se somete el residuo a RP-HPLC (columna C18, gradiente de CH3CN del 5 al 95% en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 356 en forma de vidrio incoloro (22 mg, 20%). LC-EM: RT = 1,90 min, [M+H]+ = 484, RMN-H^1 400MHz (CDCl3) δ = 8,42 (2 H, s), 8,20 (1H, ancha s), 8,34 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,40, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,69 Hz), 4,63 (2 H, m), 4,45-4,44 (4 H, m), 3,38 (3 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,16 (2 H, d, J = 11,21 Hz), 3,11 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 2,56 (1 H, m), 2,48 (2 H, m), 1,87 (4 H, m), 1,42 (6 H, d, J = 6,46 Hz).

Ejemplo 357

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-isopropil-piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 357

A una suspensión del trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (250 mg, 0,51 mmoles) en DCE (5 ml) se le añaden la acetona (0,06 ml, 0,77 mmoles) y tamices moleculares de 4Å, se agita en atmósfera de argón durante 10 min, se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (216 mg, 1,02 mmoles) y se agita a t.amb. durante 18 h. Se añade más cantidad de acetona (0,06 ml) y triacetoxiborhidruro sódico (216 mg) y se continúa la agitación durante 24 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se lava la fase orgá-

nica con agua y con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se somete el sólido resultante a RP-HPLC (gradiente de metanol del 20 al 70% en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 357 en forma de sólido amarillo (17 mg, 8%). LC-EM: RT = 2,81 min, [M+H]+ = 421. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,37-8,26 (1 H, m), 7,90-7,89 (2 H, m), 7,05 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,49-4,48 (4 H, m), 2,91 (2 H, d, J = 10,95 Hz), 2,76-2,75 (1 H, m), 2,46 (1 H, s), 2,26 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,78 (2 H, d, J = 12,43 Hz), 1,64 (2 H, td, J = 12,20, 3,68 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,01 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ejemplo 358

2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol 358

Se calienta a 70°C durante 3 h una mezcla del clorhidrato del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,255 mmoles), 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (45 µl, 0,31 mmoles), carbonato de cesio (187 mg, 0,57 mmoles) y DMF (0,5 ml), se agita a t.amb. durante 18 h, se calienta de nuevo a 70°C durante 4 h y se concentra con vacío. Se somete el residuo resultante a cromatografía flash (SiO2, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el 2-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionato de etilo (47 mg, 36%). LC-EM RT= 2,24, [M+H]+= 507.

Se enfría a 0°C una solución del 2-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-

benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionato de etilo (47 mg, 0,092 mmoles) en THF anhidro (3 ml) y se trata con hidruro de litio y aluminio (solución 1M en THF, 0,3 ml, 0,3 mmoles), se agita la mezcla, se deja calentar a t.amb. y se trata con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante dos veces con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se somete el residuo resultante a RP-HPLC (columna C18, gradiente de metanol del 0 al 60% en agua + 0,1% de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto 358 en forma de sólido blanco (20 mg, 47%). LC-EM: RT = 2,74 min, [M+H]+ = 465. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,26 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,82-5,81 (1 H, m), 4,49 (4 H, m), 3,38 (2 H, s), 3,21 (2 H, d, J = 11,33 Hz), 2,58 (1 H, t, J = 11,87 Hz), 2,47 (2 H, d, J = 11,47 Hz), 2,26 (3 H, s), 1,85 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72 (2 H, m), 1,46 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,07 (6 H, s).

Ejemplo 359

2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol 359

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 358 se convierte el trifluoracetato del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (103 mg) en el compuesto 359, sólido blanco (6,6 mg, rendimiento total: 2%). LC-EM: RT = 2,73 min, [M+H]+ = 451. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 2,06 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,76 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90 (1 H, t, J = 6,60

Hz), 4,50 (4 H, dd, J = 11,70, 5,85 Hz), 3,34 (2 H, ancha m), 3,13 (2 H, d, J = 11,26 Hz), 2,55 (1H, m), 2,35 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,81 (2 H, d, J = 12,50 Hz), 1,64 (2 H, d, J = 12,44 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,02 (6 H, s).

Ejemplo 360

4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirazolidina-3,5-diona 360

Se desgasifica una mezcla del compuesto 194 (1410 mg (3,77 mmoles), malonato de dietilo (2,00 ml (13,2 mmoles), acetato de paladio (II) (42,3 mg, 0,188 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (148 mg, 0,377 mmoles) y fosfato potásico (2,80 g, 13,2 mmoles) en 6,0 ml de 1,4-dioxano y se calienta a 100°C durante 24 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo en una columna de gel de sílice de 24 g eluyendo con MeOH al 1% en EtOAc, obteniéndose 2-(2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-malonato de dietilo. Rendimiento = 974 mg. M/z = 454,3, calculado = 453,20.

Se calienta a 75°C durante 18 horas una mezcla de 181 mg (0,40 mmoles) del 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-malonato de dietilo y 0,314 ml (10,0 mmoles) de hidrazina en 4,0 ml de etanol. Se concentra la mezcla y se tritura el residuo con ácido acético. Se separa el precipitado por filtración, se lava con ácido acético, éter de etilo y se recristaliza en una mezcla de éter de etilo/etanol, obteniéndose el compuesto 360. Rendimiento = 59 mg (37,5%). M/z = 394,1, calculado = 393,15. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 10,20 (s, 2H), 8,29 (d, J = 8,6, 1H), 7,89 (d, J = 12,9, 2H), 7,70 (d, J =

8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,93 (dt, J = 13,1, 6,7, 1H), 4,48 (d, J = 7,2, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 361

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-(2,2,2-trifluoretil)piperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina 361

Se trata una suspensión del trifluoracetato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (250 mg, 0,51 mmoles) en THF (5 ml) con la TEA y se hace burbujear argón a través de la mezcla. Se añade el trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (0,15 ml, 1,02 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 72 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre DCM y agua, se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo resultante en HCl 1,25 M en metanol y se concentra con vacío, formándose un sólido que se tritura en IPA y después en éter de dietilo. Se somete el sólido resultante a RP-HPLC (columna C18, gradiente de metanol del 10 al 98% en agua +0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 361 en forma de sólido blanco (49 mg, 23%). LC-EM: RT = 4,59 min, [M+H]+ = 461. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91-7,91 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,36, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, m), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,51 (4 H, q, J = 5,90 Hz), 3,21 (2 H, q, J = 10,30 Hz), 3,03 (2 H, d, J = 11,25 Hz), 2,45 (3 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,69-1,67 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 363

1-((2-(1-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-metilamino)-2-metilpropan-2-ol 363

A una suspensión de la C-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-metilamina (0,150 g, 0,000367 moles) y carbonato de cesio (0,0335 g, 0,000103 moles) en metanol (0,5 ml) se le añade el óxido de isobutileno (0,0359 ml, 0,000404 moles). Se sella el matraz y se calienta a 70°C durante 2 horas. Se diluye la mezcla con éter de dietilo y se le añade agua. Se extrae la mezcla 3 veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose 11,2 mg del compuesto 363 en forma de sólido blanco (rendimiento = 6,4 %). EM (ESI+) = 481,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,29 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 364

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 364

A una solución de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepina 264 (35,0 mg, 0,106 mmoles) en metanol (1,91 ml, 47,1 mmoles) se le añade la TEA (0,0147 ml, 0,106 mmoles) y paladio (0,0113 g, 0,0106 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a t.amb. con presión de H_2. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite®. Se concentra el soluto, se diluye con EtOAc y se lava con H_2O. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el

producto en bruto en una columna Isco, obteniéndose el compuesto 364. EM: (ESI+) = 297,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,49 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 26,2, 13,1 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 365

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 365

Se calienta a 150°C durante 2 d una solución de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 264 (25,0 mg, 0,0756 mmoles), R-prolinamida (0,0570 g, 0,499 mmoles) y trietilamina (0,125 ml, 0,897 mmoles) en N-metilpirrolidinona (1,36 ml, 14,1 mmoles). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y después se enjuaga con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto 365, que se analiza por r-HPLC. EM: (ESI+) 409,2.

Ejemplo 366

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 366

Aplicando el procedimiento del ejemplo 365 se obtiene el compuesto 366. EM: (ESI+) = 366,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,94 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,32 (m, 4H), 3,40 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,95 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 367

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amina 367

se agita durante 3 h una mezcla de 1,936 g (11,00 mmoles) de 2,6-dicloronicotinaldehído, 6,384 g (44,00 mmoles), de etanodial acuoso y amoníaco acuoso (4,996 g, 88,00 mmoles) en 60 ml de metanol. Se concentra la mezcla con vacío y se acidifica a pH <1 con 200 ml de HCl acuoso 0,5 N. Se extrae la solución acuosa con EtOAc (3x30 ml). Se descartan los extractos orgánicos, se basifica la fase acuosa con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la mezcla con EtOAc (3x30 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan y se concentran con vacío, obteniéndose la 2,6-dicloro-3-(1H-imidazol-2-il)-piridina (en bruto: 0,85 g, rendimiento 36%), M/z = 214,0, calculado = 212,99. RMN-H^1 (500 MHz, DMSO) δ = 12,51 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,1, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 1H), 7,26 (s, 2H).

Se calienta a 90°C durante 13 horas una mezcla de 0,856 g (4,00 mmoles) de la 2,6-dicloro-3-(1H-imidazol-2-il)piridina, 704 mg (8,00 mmoles) de carbonato de etileno y 2930 mg (9,00 mmoles) de carbonato de cesio en 25,0 ml de N,N-dimetilformamida. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con alto vacío, se purifica el residuo en una columna de gel de sílice de 10 g eluyendo con EtOAc al 80% en heptano, obteniéndose la 9-cloro-5,6-dihidro-imidazo-[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina. Rendimiento = 0,359 g (41%). M/z = 222,0, calculado = 221,04. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 8,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,47 – 4,41 (m, 2H).

Se calienta a 80°C durante 60 horas una mezcla de 0,359 g (1,62 mmoles) de la 9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-

pirido[3,2-f][1,4]oxazepina y 0,913 g (4,06 mmoles) de N-yodosuccinimida en 20,0 ml de N,N-dimetilformamida. Se concentra la mezcla con vacío, se reparte el residuo entre EtOAc (40 ml) y una solución acuosa 0,1 M de Na_2CO_3. Se lavan los extractos orgánicos con una solución acuosa de $Na_2S_2O_5$ al 5 %, agua, salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose la 9-cloro-2,3-diyodo-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina. Rendimiento = 0,644 (84%). M/z = 473,9, calculado = 472,83. RMN-H^1 (500 MHz, CDCl3) δ = 8,85 (d, J = 8,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9, 5,8, 2H), 4,47 - 4,42 (m, 2H).

Se añade por goteo a -10°C el cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (0,782 ml) a una solución de 0,644 g (1,36 mmoles) de la 9-cloro-2,3-diyodo-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]-pirido[3,2-f][1,4]oxazepina en 12 ml de THF. Se deja calentar la mezcla a 15°C. Se trata la mezcla con 20 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos con agua, salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose la 9-cloro-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina. Rendimiento = 448 mg (98%). M/z = 348,2, calculado M = 346,93. RMN-H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,83 (d, J = 8,2, 1H), 7,16 (dd, J = 14,0, 5,9, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 5,0, 2,9, 2H).

Con arreglo a los procedimientos descritos en los ejemplos presentes, incluidos los ejemplos 20-22, se convierte la 9-cloro-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]-oxazepina en la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina. Se calienta en el microondas a 170°C durante 90 min una mezcla

de 110 mg (0,33 mmoles) de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-f]-[1,4]oxazepina, 87 mg (1,3 mmoles) de cloruro de metilamonio y 0,23 ml (1,3 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 3,0 ml de N-metilpirrolidinona. Se elimina el NMP con alto vacío, se basifica el residuo con Na_2CO_3 1 M y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lavan los extractos orgánicos con ácido cítrico acuoso del 5%, agua, salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo), obteniéndose el compuesto 367. Rendimiento = 12 mg. M/z = 326,3, calculado = 325,17. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,6, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,34 (d, J = 8,6, 1H), 5,88 (dt, J = 13,0, 6,5, 1H), 4,46 (d, J = 9,2, 4H), 2,78 (d, J = 2,9, 3H), 1,46 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 368

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 368

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339, se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 4-trans-hidroxi-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 368 en forma de sólido blanco (86 mg, 53%). LC-EM: RT = 2,19 min, [M+H]+ = 439. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,02 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 6,90 (1 H, br), 5,90 (1 H, s), 5,87-5,85 (1 H, m), 5,05 (1 H, d, J = 3,93 Hz), 4,52-4,41 (4 H, m), 4,39 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,66 (1 H, dd, J = 10,60, 4,98 Hz), 2,22 (3 H, s), 2,16-2,10 (1 H, m), 2,00-1,99 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 2,86 Hz).

Ejemplo 369

(2S)-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 369

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339, se hacen reaccionar el compuesto 92 y la L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 369 en forma de sólido blanco (130 mg, 67%). LC-EM: RT = 2,48 min, [M+H]+ = 423. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,06 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,35 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 5,96 (1 H, s), 5,90-5,88 (1 H, m), 4,50 (4 H, d, J = 17,28 Hz), 4,32 (1 H, m), 3,61 (1 H, m), 3,45 (1H, m)), 2,26 (2 H, s), 2,24-2,15 (1 H, m), 1,98-1,97 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,27 Hz).

Ejemplo 370

1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)azetidin-3-ol 370

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y el clorhidrato de la 3-hidroxi-azetidina con la DIPEA añadida (2,2 eq.), se somete el producto en bruto a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 8 % en DCM) y se recristaliza en IMS, obteniéndose el compuesto 370 en forma de cristales de color verde pálido (16 mg, 14%). LC-EM: RT = 2,26 min, [M+H]+ = 368. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,09 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,84 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,91 (1 H, s), 5,70 (1 H, d, J = 6,40 Hz), 4,59 (1 H, s), 4,55-4,47 (4 H, m), 4,18 (2 H, t, J = 7,66 Hz), 3,70 (2 H, dd, J = 8,85, 4,66 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 371

(3R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidin-3-ol 371

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339, se hacen reaccionar el compuesto 93 y el clorhidrato del (R)-prolinol con la DIPEA añadida (2,2 eq.) y se recristaliza el producto en bruto en metanol, obteniéndose el compuesto 371 en forma de sólido verde (46 mg, 34%). LC-EM: RT = 2,26 min, [M+H]+ = 382. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,82 (1 H, s), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,97 (1 H, d, J = 3,62 Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,39 (1 H, s), 3,53-3,42 (3 H, m), 2,02-2,00 (1 H, m), 1,90-1,87 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 372

(1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)piperidin-4-il)metanol 372

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y la 4-piperidina en metanol, se somete el producto en bruto a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 8 % en DCM) y se recristaliza en metanol, obteniéndose el compuesto 372 en forma de sólido blanco (69 mg, 48%). LC-EM: RT = 2,57 min, [M+H]+ = 410. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d_6) δ = 9,10 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 4,54-4,44 (5 H, m), 4,34 (2 H, d, J = 13,11 Hz), 3,28 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 12,55 Hz), 1,71 (2 H, d, J = 13,74 Hz), 1,65 (1 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,13 (2 H, t, J = 12,33 Hz).

Ejemplo 373

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 373

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y el clorhidrato de la 4-cis-fluor-L-prolinamida con la DIPEA añadida (2,2 eq.) y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 373 en forma de sólido blanco (56 mg, 22%). LC-EM: RT = 2,59 min, [M+H]+ = 427. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,05 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,11 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 5,93-5,91 (2 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,46-4,44 (5 H, m), 3,83-3,54 (2 H, m), 2,28 (1 H, dd, J = 20,28, 14,80 Hz), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 3,60 Hz).

Ejemplo 374

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 374

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y la 4-trans-hidroxi-L-prolinamida y se somete el producto en bruto a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 10 % en DCM), obteniéndose el compuesto 374 en forma de sólido blanco (56 mg, 27%). LC-EM: RT = 2,16 min, [M+H]+ = 425. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,05 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,42 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,95 (1 H, m), 5,92 (1 H, s), 5,07 (1 H, d, J = 3,93 Hz), 4,50-4,49 (4 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,32 (1 H, m), 3,67 (1 H, t, J = 5,33 Hz), 2,16 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,01 Hz).

Ejemplo 375

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 375

Se calienta a 95°C durante 24 horas una mezcla desgasificada de 374 mg (1,00 mmoles) del compuesto 194, 342,5 mg, (2,000 mmoles) del éster de tert-butilo de la L-prolina, 26 mg (0,050 mmoles) de bis(tri-t-butilfosfina)paladio y 192 mg (2,00 mmoles) de tert-butóxido sódico en tolueno (10,0 ml, 93,9 mmoles). Se añade la misma cantidad de éster de tert-butilo de la L-prolina, tert-butóxido sódico y catalizador y se calienta la mezcla a 115°C durante 6 horas hasta que no quede nada del bromuro de partida en la mezcla reaccionante. Se concentra la mezcla con vacío, se reparte el residuo entre EtOAc y ácido cítrico acuoso del 5%. Se lavan los extractos orgánicos con agua, una solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se purifican en una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con metanol al 4% en DCM, obteniéndose el (S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo. Rendimiento = 153 mg (pureza: 55-60%, el producto está contaminado con el producto secundario de la desbromación). M/z = 465,2, calculado = 464,25.

Se añaden 3 ml de TFA a una mezcla de 153 mg de (S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo y 0,2 ml de trietilsilano en 5 ml de DCM. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se concentra la mezcla, se reparte el residuo entre una solución acuosa 1 M de

Na_2CO_3 y éter de etilo. Se extrae la fase acuosa con EtOAc dos veces más. Se desecha la fase orgánica, se neutraliza la solución acuosa a pH 6. Se recoge un precipitado, se lava con agua y se seca con alto vacío durante 36 h, obteniéndose el ácido (S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxílico. Rendimiento = 55 mg. M/z = 409,3, calculado = 408,19.

Se agita durante 1 hora una mezcla de 55 mg (0,135 mmoles) del ácido (S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxílico, el hexafluorfosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (57,0 mg, 0,150 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (52,2 µl, 0,300 mmoles) y el cloruro amónico (8,02 mg, 0,150 mmoles) en N,N-dimetil-acetamida (3,0 ml, 32 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío, se tritura el residuo con agua, HCl acuoso 0,01 N, agua, se seca con vacío, se somete a RP-HPLC y después a purificación quiral, obteniéndose el compuesto 375. Rendimiento = 12 mg. M/z = 408,2, calculado = 407,21. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,19 (d, J = 8,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,36 (dd, J = 9,0, 2,4, 1H), 6,07 (d, J = 2,4, 1H), 5,91 (dq, J = 13,3, 6,5, 1H), 4,44 (d, J = 6,5, 4H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,57 (t, J = 7,0, 1H), 3,24 (d, J = 9,0, 1H), 2,23 (dd, J = 12,1, 6,9, 1H), 1,98 (dd, J = 14,8, 11,3, 3H), 1,47 (dd, J = 6,6, 3,3, 6H).

Ejemplo 376

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 376

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 316 se hacen reaccionar el compuesto 194 y el 1-(tert-butildimetil-sililoxi)-1-metoxieteno, obteniéndose el 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d]-[1,4]oxazepin-9-il)acetato de metilo. M/z = 368,2, calculado = 367,16.

Se hacen reaccionar el 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acetato de metilo y el hidróxido de litio, obteniéndose el ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)acético. M/z = 354,1, calculado = 353,15.

Se hacen reaccionar el ácido 2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-il)acético y amoníaco, obteniéndose el compuesto 376. M/z = 353,1, calculado = 352,16. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 – 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,8, 4H), 3,38 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5, 6H).

Ejemplo 377

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 377

Se añade por goteo a -20°C el bromuro de etilmagnesio (3,0 M en Et_2O, 100 mmoles, 33,3 ml) a una solución de la 9-cloro-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepina (10,0 g, 28,8 mmoles) en THF (173 ml). Se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 20 min y se deja calentar a t.amb. durante un período de 1 h. A continuación se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -20°C y se añade la

DMF (8,9 ml, 115 mmoles) a la mezcla. Se continúa la agitación durante 16 h, se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (220 ml) y se diluye con EtOAc (250 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las porciones orgánicas, se lavan una vez con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran con vacío. De este modo se obtienen 7,08 g (rendimiento = 98 %) del 9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepina-2-carbaldehído en forma de sólido amarillo, en una pureza >95% según indica la HPLC analítica. EM (ESI+): m/z = 249,8 ($M+H^+$), calculado = 249,65.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introducen el 9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepina-2-carbaldehído (1,1 g, 4,4 mmoles), una solución acuosa de etanodial al 40 % (2,1 ml, 18,0 mmoles), hidróxido amónico (2,55 ml, 65,5 mmoles) y metanol (10,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Al término de este período, se concentra la mezcla a sequedad y se purifica el residuo aceitoso por cromatografía de columna flash (EtOAc del 0 al 100% en DCM, gradiente lento), obteniéndose 1,13 g (rendimiento = 86 %) de la 9-cloro-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepina.

A una solución de la 9-cloro-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina (0,402 g, 1,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (9,6 ml) se le añaden el Cs_2CO_3 (0,6 g, 2,0 mmoles) y después el yoduro de isopropilo (0,2 ml, 2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante un período de 20 h. Seguidamente se enfría la mezcla a t.amb. y se diluye con agua y EtOAc. Se extrae la mezcla dos veces con EtOAc, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se con-

centra. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna flash (MeOH del 0 al 10% en diclorometano). De este modo se obtienen 0,22 g (rendimiento = 48 %) de la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidro-imidazo-[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina, que se mezcla con L-prolinamida (0,152 g, 1,33 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (6,7 ml) en un matraz de presión, que se sella. Se calienta la mezcla a 150°C durante 40 h, después de lo cual se añade una cantidad adicional de L-prolinamida (0,152 g, 1,33 mmoles) y se continúa calentando la mezcla durante 12 h. Se observa solamente una conversión del 50% al finalizar este período, se interrumpe el calentamiento y se purifica el material por rp-HPLC eluyendo con NH_4OH al 0,1% en acetonitrilo, obteniéndose 19,8 mg (rendimiento = 8 %) del compuesto 377. EM (ESI+) m/z = 408,2 ($M+H^+$), calculado = 408,5. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 6,89 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,72 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 4H), 4,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 31,1, 24,1 Hz, 4H), 1,44 (d, J = 4,2 Hz, 6H).

Ejemplo 378

(2S)-1-(2-(1-(2,4-difluorfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 378

A una solución de la amida del ácido 8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,40 g, 0,00907 moles) en tolueno (40 ml) se le añade la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,82 ml, 0,0363 moles). Se sella el matraz y se calienta a 95°C durante 8 h. Se determina por CCF el momento en el que la reacción ha finalizado. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la 1-dimetil-

amino-metilidenoamida del ácido 8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico, que se emplea en bruto. EM (ESI+) = 320,1.

Se disuelve la 1-dimetilamino-metilidenoamida del ácido 8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,00907 moles) en ácido acético (36 ml). Se le añade el clorhidrato de la 2,4-difluorfenilhidrazina (1,965 g, 0,01088 moles) y se agita la mezcla reaccionante a 95°C durante 2,5 horas. Se elimina el AcOH con vacío. Se tritura el material en bruto en iPrOH, obteniéndose 2,828 g (rendimiento 78 % de los 2 pasos) del 8-cloro-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno en forma de polvo ligeramente marrón, limpio según RMN-H^1. EM (ESI+) = 401,1.

En atmósfera de N_2 se calienta a 150°C durante una noche una solución del 8-cloro-2-[2-(2,4-difluor-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azuleno (0,200 g, 0,499 mmoles), L-prolinamida (0,171 g, 0,00150 moles) y trietilamina (0,417 ml, 0,00299 moles) en N-metilpirrolidinona (5 ml). Se diluye la mezcla con diclorometano. Se añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 94 mg (rendimiento = 39 %) del compuesto 378 en forma de sólido ligeramente rosa. EM (ESI+) = 479,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (td, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,92 (br, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 4H), 4,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 3H).

Ejemplo 379

(2R)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida 379 y (2S)-2-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-1-carboxamida 380

A una solución de la N-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina (1,02 ml, 0,00584 moles) y N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (0,881 ml, 0,00584 moles) en 2-metoxi-2-metilpropano anhidro (12 ml) se le añade a -78°C el sec-butil-litio (0,00584 moles, 1,4M en ciclohexano, 4,17 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 3 horas. Se añade por goteo con agitación rápida una solución de dicloruro de cinc (0,00350 moles, 0,5 M en THF, 7,0 ml) y se agita a -78°C durante 30 minutos. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 30 minutos más. En un matraz lleno de N_2 que contiene el compuesto 48 (0,900 g, 0,00232 moles), acetato de paladio (0,0260 g, 0,000116 moles) y tetrafluorborato de tri-t-butilfosfonio (0,0420 g, 0,000145 moles) se introduce una solución de cloruro de cinc en pirrolidina (1,25 equiv., 0,243 M, 11,9 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche. Se observa la conversión incompleta en el producto, según análisis por LC/EM. Se diluye la mezcla con diclorometano y se filtra a través de Celite®. Se añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se disuelve de nuevo el material en bruto en cloruro de metileno (4,5 ml). Se añade el TFA (5,5 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y se concentra. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa y se separan los enantiómeros por SFC quiral, obte-

niéndose 10 mg de cada enantiómero del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 379,2.

A una solución del 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-8-pirrolidin-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (0,009 g, 0,00002 moles) en ácido acético (4,06 µl, 0,0000713 moles) y agua (0,13 ml) se le añade por goteo una solución de cianato potásico (0,00579 g, 0,0000713 moles) en agua (0,13 ml). Se añade la N,N-dimetilformamida (0,13 ml, 0,0017 moles) para solubilizar los reactivos. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se enfría, se filtra y se enjuaga con agua fría. Se purifica el producto en bruto por precipitación en MeOH/agua, obteniéndose 10 mg de cada enantiómero 379 y 380. EM (ESI+) = 422,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 5,69 (br, 2H), 4,89 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,65 (m, 3H), 1,45 (dd, J = 6,6, 3,9 Hz, 6H).

Ejemplo 381

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 381

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y el clorhidrato de la 4,4-difluor-L-prolinamida con la DIPEA añadida (2,2 eq.) y se somete el producto en bruto a RP-HPLC (columna C18, gradiente de acetonitrilo del 5 al 95% en agua + 0,1% de HCO2H) y se recristaliza en IMS, obteniéndose el compuesto 381 en forma

de sólido blanco (24 mg, 11%). LC-EM: RT = 3,21 min, [M+H]+ = 445. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,11 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,53 (1 H, br), 7,14 (1 H, br), 6,08 (1 H, s), 5,99-5,91 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,53, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,51, 4,18 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 3,35 Hz).

Ejemplo 382

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 382

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y el clorhidrato de la 4-cis-fluor-L-prolinamida con la TEA añadida (2,5 eq.) y se recristaliza el producto en bruto en IMS/DCM, obteniéndose el compuesto 382 en forma de sólido blanco (68 mg, 42%). LC-EM: RT = 2,58 min, [M+H]+ = 441. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,04 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,10 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,95 (1 H, s), 5,87-5,80 (1 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,49-4,36 (5 H, m), 3,74-3,73 (2 H, m), 2,46-2,45 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, J = 6,59, 3,37 Hz).

Ejemplo 383

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 383

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y el clorhidrato de la 4,4-difluor-L-prolinamida con la TEA añadida (2,5 eq.) y se some-

te el producto en bruto a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el compuesto 383 en forma de sólido blanco (29 mg, 17%). LC-EM: RT = 3,14 min, [M+H]+ = 459. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,09 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,55 (1 H, br), 7,15 (1 H, br), 6,05 (1 H, s), 5,93-5,81 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,53, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,51, 4,18 Hz), 2,25 (3H, s), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 3,35 Hz).

Ejemplo 384

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 384

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y la 4-cis-hidroxi-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 384 en forma de sólido blanco (75 mg, 28%). LC-EM: RT = 2,32 min, [M+H]+ = 425. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,08 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,47 (1 H, br), 7,13 (1 H, br), 6,00 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,28 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,51 (4 H, d, J = 11,64 Hz), 4,32 (2 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 2,42 (1 H, t, J = 4,54 Hz), 1,94 (1 H, d, J = 13,24 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 2,75 Hz).

Ejemplo 385

(2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 385

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 4-cis-hidroxi-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 385 en forma de sólido blanco (74 mg, 46%). LC-EM: RT = 2,34 min, [M+H]+ = 439. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,05 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,45 (1 H, br), 7,11 (1 H, br), 5,98 (1 H, s), 5,90-5,84 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,48 (4 H, m), 4,31-4,28 (2 H, m), 3,59 (1 H, dd, J = 10,61, 4,77 Hz), 3,48 (1 H, d, J = 10,45 Hz), 2,40-2,38 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,93 (1 H, d, J = 13,06 Hz), 1,45 (6 H, dd, J = 6,59, 2,55 Hz).

Ejemplo 386

2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 386

Se recoge la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina (0,044 g, 0,13 mmoles), obtenida con arreglo al ejemplo 377, en etanol (5 ml) y se le añaden el hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (19 mg, 0,03 mmoles) y ácido acético glacial (0,2 ml). Se somete la mezcla a vacío de presión reducida y se rellena con una atmósfera de H_2. Se repite este proceso dos veces. Finalmente se somete la mezcla reaccionante a presión de H_2 y se mantiene en agitación a t.amb. durante 2 h. Al finalizar este período se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite® y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por rp-HPLC (NH_4OH al 0,1% en acetonitrilo), obteniéndose 13 mg (rendimiento = 39 %) del compuesto 386. EM (ESI+) m/z = 296,1 ($M+H^+$), calculado = 295,3. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74

(s, 1H), 7,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 7,9, 3,5 Hz, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 387

(5-(9-cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 387

Se sella un matraz que contiene una suspensión del 8-cloro-2-[5-metoximetil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (500 mg, 1,20 mmoles) en HBr acuoso del 48% (2,1 ml) y se calienta a 100°C durante 3 h, se sigue cuidadosamente el curso de la reacción por LC-EM. Se enfría la mezcla a t.amb. y se vierte sobre una solución fría de KOH al 10%. Se recoge el sólido por filtración (pureza ~90% según análisis por LC-EM y RMN-H^1). Se emplea el sólido en los pasos siguientes sin purificación. Se purifica una pequeña cantidad por HPLC, obteniéndose 17 mg del compuesto 387. LC-EM = 401,0. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,81 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 4H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 388

(2R)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 388

En un matraz de vidrio de presión de 350 ml se introduce una solución de 2,64 g (8,00 mmoles) de 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 264 en 250 ml de ácido acético glacial. Se enfría el matraz y se calienta la mezcla a 155°C durante 64 h. Se enfría la mezcla a t.amb. Se forma un preci-

pitado blanco. Se concentra la mezcla hasta un volumen de 50 ml con vacío, se separa el material sólido por filtración, se lava con ácido acético, éter de etilo y se seca con aire. Rendimiento: 1,68 g. Después se pone de manifiesto que este material contiene más de 1 eq. de disolvente que no es conveniente para las reacciones posteriores. Se agita el producto anterior con 15 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$ durante 1 hora, se filtra, se lava con 2x 10 ml de agua, se disuelve en una mezcla 10:1 de THF/agua y se concentra. Se seca el residuo con alto vacío durante 18 horas, obteniéndose la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9(10H)-ona. Rendimiento = 1,12 g (45%). M/z = 313,1, calculado = 312,13. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 11,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,78 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 2H), 4,50 – 4,45 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H)

Se añade el hidruro sódico (192 mg, 4,80 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral) a una suspensión de 600 mg (1,92 mmoles) de la 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9(10H)-ona en 5,0 ml de dimetilformamida y se calienta la mezcla a 45°C durante 1 hora. Se añade la N-fenilbis(trifluormetanosulfonimida) (1373 mg, 3,842 mmoles) y se calienta la anterior mezcla reaccionante a 45°C durante 20 horas. Se reparte la mezcla entre EtOAc y ácido cítrico del 5%, se lavan los extractos orgánicos con agua (x2) y con salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice de 12 g eluyendo el trifluormetanosulfonato de 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilo con MeOH al 4%

en DCM. Rendimiento = 560 mg (66%). M/z = 445,2, calculado = 444,08.

Se calienta a 80°C durante 18 h una mezcla de 134 mg (0,30 mmoles) del trifluormetanosulfonato de 2-(1-iso-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilo, (S)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida (84,1 mg, 0,750 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (61,0 µl, 0,350 mmoles) en N,N-dimetil-acetamida (3,0 ml, 32 mmoles). Se concentra la mezcla con alto vacío, se tritura el residuo con ácido cítrico acuoso del 5%. Se filtra el precipitado, se lava con ácido cítrico acuoso, agua, se seca con vacío y se purifica por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo), obteniéndose el compuesto 388. Rendimiento: 28 mg. M/z = 407,2, calculado = 406,19. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 6,2, 1,9, 1H), 6,02 – 5,88 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 9,3, 7,1, 4H), 4,39 – 4,18 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 6,6, 2,5, 6H).

Ejemplo 390

(5-(9-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 390

Se hace reaccionar el (5-(9-cloro-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-tri-fluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 387 con la pirroli-dina, obteniéndose el compuesto 390 (13 mg) en forma de sóli-do incoloro. LC-EM = 436,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,84 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,95 (m, 4H).

Ejemplo 391

(2S)-1-(2-(1-(3,5-difluorfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 391

Se hace reaccionar la amida del ácido (S)-1-(2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato de la acetamidina y el clorhidrato de la 3,5-difluorfenilhidrazina con arreglo al ejemplo 420. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto 391 (13 mg, rendimiento = 11 %). LC-EM: 493,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45 (m, 4H), 4,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 3H).

Ejemplo 392

(2S)-2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-propanamida 392

Se calienta a 90°C durante 16 h una solución que contiene la 9-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 264 (0,1 g, 0,3 mmoles), obtenida con arreglo al ejemplo 377, y L-alaninamida HCl (0,15 g, 1,21 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 ml). Se purifica directamente la mezcla reaccionante en bruto por rp-HPLC, obteniéndose 8 mg (rendimiento = 7 %) del compuesto 392. EM (ESI+) m/z = 383,1 ($M+H^+$), calculado = 383,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,92 (dt, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 5,8 Hz, 4H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 1,47 (dd, J = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 393

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3,3-dimetilpirrolidina-2-carboxamida 393

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 388 se hacen reaccionar el trifluormetanosulfonato de 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilo y la (S)-3,3-dimetilpirrolidina-2-carboxamida, obteniéndose el compuesto 393. M/z = 437,2, calculado = 436,23. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95(dd, J = 14,5, 7,9, 2H), 4,49 (dd, J = 14,6, 5,6, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,63 (t, J = 8,5, 1H), 3,43 (d, J = 7,8,1H), 1,96 (dd, J = 21,1, 9,3, 1H), 1,68 (dd, J = 11,9, 5,8, 1H), 1,48 (dd, J = 6,6, 3,6, 6H), 1,08 (d, J = 6,9, 6H).

Ejemplo 394

(5-(9-(dimetilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 394

Se hace reaccionar el (5-(9-cloro-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 387 con dimetilamina-HCl, obteniéndose el compuesto 394 (11 mg) en forma de sólido incoloro. LC-EM = 410,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m,4H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H).

Ejemplo 395

(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 395

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 3-trans-hidroxi-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 395 en forma de sólido blanco (63 mg, 39%). LC-EM: RT = 2,23 min, [M+H]+ = 439. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,07 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,38 (1 H, br), 7,02 (1 H, br), 5,97 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 3,77 Hz), 4,50 (5 H, m), 4,35 (1 H, t, J = 5,08 Hz), 4,27 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,07 (1 H, m), 1,89 (1 H, m), 1,46 (6 H, dd, J = 6,60, 3,78 Hz).

Ejemplo 396

(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 396

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 3-cis-hidroxi-L-prolinamida, se recristaliza el producto en bruto en IMS y se tritura en IMS calientes, obteniéndose el compuesto 396 en forma de sólido blanco (37 mg, 23%). LC-EM: RT = 2,29 min, [M+H]+ = 439. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,04 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 6,91 (1 H, br), 5,91 (1 H, s), 5,88 (1 H, m), 5,22 (1 H, d, J = 4,70 Hz), 4,47 (4 H, m), 4,24 (1 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,37 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,07 (2 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,44 (6 H, dd, J = 6,59, 3,11 Hz).

Ejemplo 397

(2S,3R)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 397

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y la 3-cis-hidroxi-L-prolinamida y se somete el producto en bruto a RP-HPLC (columna C18, gra-

diente de metanol del 15 al 55% en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 397 en forma de polvo blanco (11 mg, 6%). LC-EM: RT = 2,28 min, [M+H]+ = 425. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,08 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,20 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 6,00-5,98 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 5,25 (1 H, d, J = 4,81 Hz), 4,51-4,50 (4 H, m), 4,47 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,41 (1 H, m), 2,09-2,08 (1 H, m), 2,04-2,01 (1 H, m), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,26 Hz).

Ejemplo 398

(2S,3S)-3-hidroxi-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 398

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 93 y la 3-trans-hidroxi-L-prolinamida y se somete el producto en bruto a RP-HPLC (columna C18, gradiente de metanol del 15 al 55% en agua + 0,1% de HCO2H), obteniéndose el compuesto 398 en forma de polvo blanco (63 mg, 39%). LC-EM: RT = 2,20 min, [M+H]+ = 425. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,09 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 7,04 (1 H, br), 5,99 (1 H, m), 5,89 (1H, s), 5,29 (1 H, d, J = 3,76 Hz), 4,53 (4 H, m), 4,29 (1 H, m), 4,21 (1 H, br), 3,66 (1 H, d, J = m) 3,50 (1 H, m), 2,13-2,02 (1 H, m), 1,91 (1 H, dd, J = 12,83, 6,39 Hz), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,95 Hz).

Ejemplo 399

(2S)-1-(2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 399

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 378 se hace reaccionar la 1-dimetilamino-metilidenoamida del ácido 8-

cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con la trifluoretilhidrazina, obteniéndose el 8-cloro-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (EM(ESI+) = 385,1/387,1) que se hace reaccionar con L-prolinamida, obteniéndose el compuesto 399. EM (ESI+) = 463,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 4H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H).

Ejemplo 400

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]-oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 400

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 4-trans-fluor-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, obteniéndose el compuesto 400 en forma de sólido blanco (53 mg, 33%). LC-EM: RT = 2,77 min, [M+H]+ = 441. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,01 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,96 (1 H, s), 6,00-5,66 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,45-4,44 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, J = 8,00 Hz), 3,86 (1 H, s), 3,71 (1 H, ddd, J = 36,66, 12,73, 3,36 Hz), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, J = 6,59, 2,53 Hz).

Ejemplo 401

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)pirrolidina-2-carboxamida 401

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 339 se hacen reaccionar el compuesto 92 y la 4-trans-fluor-L-prolinamida y se recristaliza el producto en bruto en IMS, formándose un

sólido blando. Se concentran las aguas madres con vacío, se somete el residuo a cromatografía flash (SiO_2, gradiente de metanol del 0 al 10 % en DCM) y se reúnen los productos puros, obteniéndose el compuesto 401 en forma de sólido blanco (45 mg, 28%). LC-EM: RT = 2,80 min, [M+H]+ = 427. RMN-H^1 400MHz (DMSO-d6) δ = 9,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,97 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,50-4,43 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, J = 8,09 Hz), 3,73-3,72 (1 H, m), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,13-2,12 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 2,68 Hz).

Ejemplo 405

(2S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-N-metil-pirrolidina-2-carboxamida 405

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 388 se hacen reaccionar el trifluormetanosulfonato de 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f]-[1,4]oxazepin-9-ilo y la (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida, obteniéndose el compuesto 405. M/z = 423,2, calculado = 422,22. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 4,3, 1H), 5,95 (p, J =6,7, 2H), 4,58 – 4,41 (m, 4H), 4,35 (d, J = 8,5, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 2,57 (d, J =4,6, 3H), 2,15 (dd, J = 10,8, 7,7, 1H), 1,94 (d, J = 6,6, 3H), 1,47 (dd, J = 6,6, 2,4, 6H).

Ejemplo 406

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-3-metilpirrolidina-2-carboxamida 406

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 388 se hacen reaccionar el trifluormetanosulfonato de 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ilo y la (2S,3S)-3-metilpirrolidina-2-carboxamida, obteniéndose el compuesto 406. M/z = 432,2, calculado = 422,22. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s,1H), 6,01 – 5,88 (m, 2H), 4,49 (d, J = 8,8, 4H), 3,88 (s, 1H), 3,55 (t, J = 6,7, 2H), 2,32 (dd, J = 10,3, 6,4, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,59 (dd, J = 12,0, 5,7, 1H), 1,48 (dd, J = 6,6, 2,9, 6H), 1,10 (d, J = 6,9, 3H).

Ejemplo 409

(2S)-1-(2-(1-ciclohexil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 409

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 378, se hace reaccionar la 1-dimetilamino-metilidenoamida del ácido 8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con el clorhidrato de la ciclohexilhidrazina, obteniéndose el 8-cloro-2-(2-ciclohexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (EM(ESI+) = 371,2/373,2), que se hace reaccionar con L-prolinamida, obteniéndose el compuesto 409. EM (ESI+) = 449,2.

Ejemplo 410

(2S)-1-(2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-il)-pirrolidina-2-carboxamida 410

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 378 se hace reaccionar la 1-dimetilamino-metilidenoamida del ácido 8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con el clorhidrato de la 2-clorofenilhidrazina,

obteniéndose el 8-cloro-2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]-triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (EM(ESI+) = 399,1/401,1), que se hace reaccionar con la L-prolinamida, obteniéndose el compuesto 410. EM (ESI+) = 477,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,52 (m, 3H), 7,29 (br, 1H), 6,91 (br, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 4H), 4,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,61-3,53 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 3H).

Ejemplo 413

(5-(9-(dimetilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 413

Se hacen reaccionar el 8-cloro-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno con el clorhidrato de la 2-metoxiacetamidina y el clorhidrato de la isopropilhidrazina con arreglo al ejemplo 420, obteniéndose el 8-cloro-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno después de haberlo recogido por filtración (1,42 g, rendimiento = 66 %).

Se hace reaccionar el 8-cloro-2-[5-metoximetil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno con HBr acuoso del 48%, obteniéndose el [5-(8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol después de haberlo purificado por FCC (CH_2Cl_2/MeOH), rendimiento aislado = 29%.

Se hace reaccionar el [5-(8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metanol con dimetilamina-HCl, obteniéndose el compuesto 413 (10 mg) en forma de sólido incoloro. LC-EM: =

370,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,98 – 5,85 (m, 1H), 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 4H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 417

(5-(9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol 417

Se hace reaccionar el [5-(8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metanol con 3,3-difluorazetidina-HCl, obteniéndose el compuesto 417 (23 mg) en forma de sólido incoloro. LC-EM = 418,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 4H), 4,41 (solapado m, 6H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ejemplo 420

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(2-metilbencil)pirrolidin-1-il)-5,6-dihidroimidazo-[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 420

En atmósfera de nitrógeno se trata una solución de 8-cloro-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (2,00 g, 0,58 mmoles) y clorhidrato de acetamidina (0,653 g, 0,69 mmoles) disuelto en DMF (20 ml) y Et_3N (4,0 ml) con el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,166 g,029 mmoles) y $Pd(OAc)_2$ (0,0646 g,029 mmoles). Se conecta al matraz un balón de monóxido de carbono y se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 2 h. Se enfría a t.amb. y se le añade una solución de trifluoretil-hidrazina (70% en peso en H_2O, 1,12 g, 0,69 mmoles) en ácido acético (5 ml). Después de 3 h a 65°C se enfría la mezcla y se diluye con agua. Se

recoge por filtración el 8-cloro-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (se lava con agua y hexanos, se seca con vacío, 1,74 g, rendimiento = 78 %). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,76 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71 – 4,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

En un vial de microondas de 10 ml se introducen el 8-cloro-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (85 mg, 0,22 mmoles) y la 2-(2-metil-bencil)-pirrolidina (231 mg, 6 eq.). Se añaden 0,5 ml de NMP y 0,5 ml de TEA. Se sella el vial y se calienta a 160°C durante 24 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente, y se purifica directamente por HPLC en fase inversa (NH_4OH al 0,1% en ACN). Se purifica el sólido aislado por SFC quiral (columna AD, gradiente isocrático de MeOH al 35%), obteniéndose 27 mg de un enantiómero y 29 mg del otro 420 (rendimiento total = 48%). LC-EM = 524,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 9,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 – 7,06 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,50 (m, 4H), 4,38 (br s, 1H), 3,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 – 1,89 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 421

2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-d]pirido[3,4-f][1,4]oxazepina 421

Se hace reaccionar el [5-(8-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-metanol con la 1-pirrolidin-2-ilmetil-piperidina, obteniéndose el compuesto 421 después de haberlo purificado por HPLC en fase inversa (67 mg). LC-EM = 542,2.

Ejemplo 423

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepina 423

En un vial de microondas se introducen una suspensión de la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 411 (0,239 mg, 0,617 mmoles) en 3,0 ml de ACN y 1,0 ml de agua. A esta suspensión se le añade el acetato potásico (182 mg, 1,85 mmoles) y el éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-borónico (154 mg, 740 mmoles). Se desgasifica la suspensión reaccionante por burbujeo de nitrógeno, que se introduce con una jeringuilla, a través de la mezcla agitada. Pasados varios minutos se retira la jeringuilla, se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (57 mg, 56 mmoles) y se sella rápidamente el vial de reacción. Se calienta brevemente el vial de reacción en un microondas a 150°C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc, se lava la solución orgánica con agua x 1, solución salina x 1, se seca (Na2SO4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por RP-HPLC preparativa, obteniéndose 132 mg del compuesto 423 (55% del rendimiento teórico). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 424

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-10-carbonitrilo 424

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 425 se convierte la 2-(10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-amina (150 mg, 0,350 mmoles) en 31 mg del compuesto 424 (24% del rendimiento teórico). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,58 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 9,0 Hz, 4H).

Ejemplo 425

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carbonitrilo 425

En un vial de microondas se introduce una solución de 2-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-amina (0,200 mg, 0,466 mmoles) en 1,0 ml DMF. A esta solución se le añade el cianuro de cinc (160 mg, 1,4 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante por burbujeo de nitrógeno con una jeringuilla a través de la mezcla agitada. Después de varios minutos se retira la jeringuilla, se añade el bis(ditertbutil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (66 mg, 0,093 mmoles) y se cierra rápidamente el vial de reacción. Se calienta brevemente el vial sellado en el microondas a 125°C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc, se lava la solución orgánica con agua x 1, solución salina x 1, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por RP-HPLC preparativa, obteniéndose 81 mg del compuesto 425 (38% del rendimiento teórico). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,51 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 75,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,40 (m, 2H), 5,58 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H).

Ejemplo 431

5-(9-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina 431

En un vial de microondas se introducen una solución de la 5-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-amina (100 mg, 0,200 mmoles) en 0,500 ml de THF y 0,300 ml de agua. A esta solución se le añade fosfato potásico (164 mg, 0,770 moles) y éster de pinacol del ácido ciclopropil-borónico (308 mg, 1,48 moles). Se desgasifica la suspensión reaccionante por burbujeo de nitrógeno con jeringuilla a través de la mezcla. Pasados varios minutos se retira la jeringuilla y se añade el bis(ditertbutil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (20 mg, 0,026 mmoles) y se sella rápidamente el vial de reacción. Se calienta brevemente el vial sellado en el microondas a 130°C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc y se lava la solución orgánica con agua x 1, solución salina x 1, se seca (Na2SO4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por RP-HPLC preparativa, obteniéndose 16,7 mg del compuesto 431 (14% del rendimiento teórico). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,73 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,11 – 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 442

5-(10-ciclopropil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina 442

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 431 se convierte la 5-(10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-

oxazepin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (150 mg, 0,350 mmoles) en 8,4 mg del compuesto 442 (6,4 % del rendimiento teórico). RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,73 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,11 – 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 443

2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina-9-carbonitrilo 443

En un vial de microondas se introduce una solución de la 9-bromo-2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-di-hidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 411 (0,300 mg, 0,699 mmoles) en 2,0 ml de DMF. A esta solución se le añade el cianuro de cinc (250 mg, 2,1 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante por burbujeo de nitrógeno con una jeringuilla a través de la mezcla agitada. Pasados varios minutos se retira la jeringuilla, se añade el bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (100 mg, 0,140 mmoles) y se sella rápidamente el vial de reacción. Se calienta brevemente el vial sellado en el microondas a 125°C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante enfriada con EtOAc, se lava la solución orgánica con agua x 1, solución salina x 1, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por RP-HPLC preparativa, obteniéndose 156 mg del compuesto 443 (59% del rendimiento teórico) RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 – 7,46 (m, 2H), 5,79 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,29 (d, J = 28,5 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 475

2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(2-(metil-sulfonil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepina 475

Se desgasifica a fondo con N_2 una solución del compuesto 194 (0,050 g, 0,13 mmoles) y fosfato potásico triturado (0,0851 g, 0,401 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se añaden el ácido 2-metil-sulfonilfenilborónico (0,053 g, 0,27 mmoles), acetato de paladio (0,0015 g, 0,0067 mmoles) y S-Phos (0,00686 g, 0,0167 mmoles) y se calienta la mezcla en el microondas a 180°C durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se filtra a través de Celite®. Se añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 8,1 mg del compuesto 475 en forma de sólido blanco. EM (ESI+) = 450,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 5,7 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 476

2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)benzamida 476

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 475 se hace reaccionar el compuesto 194 con el ácido (2-aminocarbonil-fenil)borónico, obteniéndose el compuesto 476. EM (ESI+) =

415,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 5,7 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 477

9-(2-etilfenil)-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 477

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 475 se hace reaccionar el compuesto 194 con el ácido 2-etilfenilborónico, obteniéndose el compuesto 477. EM (ESI+) = 400,2. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,65 – 4,41 (m, 4H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 478

(2-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)fenil)metanol 478

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 475 se hace reaccionar el compuesto 52 con el ácido 2-(hidroximetil)-fenilborónico, obteniéndose el compuesto 478. EM (ESI+) = 402,1. RMN-H^1 (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,02 – 5,83 (m, 1H), 5,16 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 4,45 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 901

Ensayo de fijación sobre p110α (alfa) PI3K

Ensayos de fijación: Se realizan los ensayos de polarización inicial en un aparato Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para las mediciones de la afinidad de polarización con fluorescencia se preparan por adición de series de diluciones 1:3 de la p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA), partiendo de una concentración final de 20 µg/ml en tampón de polarización (10 mM tris, de pH = 7,5, 50 mM NaCl, 4 mM $MgCl_2$, 0,05% de Chaps y 1 mM DTT) hasta una concentración final de 10 mM PIP_2 (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.). Después de un período de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente se interrumpen las reacciones por adición de las sondas GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hacen las lecturas con filtros de corte (cut-off) estándar del fluoróforo rodamina (λexc = 530 nm; λem = 590 nm) en placas de 384 hoyos negros de bajo volumen del tipo Proxiplates (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representan los valores de polarización de fluorescencia en una gráfica como función de la concentración de proteína y los valores EC_{50} se obtienen ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros empleando el programa informático KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Con este ensayo se determina también la concentración de proteína apropiada para el uso en los ensayos de competición posteriores con inhibidores.

Se determinan los valores de inhibidor IC_{50} por adición de 0,04 mg/ml de p110 alfa PI3K (concentración final) combinada con PIP_2 (concentración final = 10 mM) a los hoyos que contienen diluciones en serie 1:3 de los antagonistas en una

concentración final de 25 mM ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un período de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se interrumpen las reacciones por adición de sondas GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hacen las lecturas con filtros de corte (cut-off) estándar del fluoróforo rodamina (λexc = 530 nm; λem = 590 nm) en placas de 384 hoyos negros de bajo volumen del tipo Proxiplates (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representan los valores de polarización de fluorescencia en una gráfica como función de la concentración de proteína y los valores EC_{50} se obtienen ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros empleando el programa informático Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

Como alternativa, se determina la inhibición de la PI3K en un ensayo radiométrico empleando enzima recombinante purificada y ATP en una concentración de 1 µM. Se diluye el compuesto de la fórmula I en serie en DMSO 100 %. La mezcla reaccionante de la quinasa se incuba a temperatura ambiente durante 1 h y se termina la reacción por adición de PBS. Los valores IC_{50} se determinan a continuación empleando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable).

Ejemplo 902

Ensayo de proliferación celular “in vitro”

La eficacia de los compuestos de la fórmula I se determina en un ensayo de proliferación celular aplicando el método siguiente (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza y col., Cancer Res. 62, 5485-5488, 2002):

1. Se deposita una parte alícuota de 100 µl de cultivo celular que contiene unas 10^4 células (PC3, Detroit562 o

MDAMB361,1) en el medio en cada uno de los hoyos de una placa de paredes opacas de 384 hoyos.

2. Los medios de control se preparan para que contengan medio pero no células.

3. Se añade el compuesto a los hoyos experimentales y se incuba durante 3-5 días.

4. Se equilibran las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

5. Se añade a cada hoyo un volumen del reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente.

6. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.

7. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de la luminiscencia.

8. Se registra la luminiscencia y se anota en gráficas en forma de RLU = unidades relativas de luminiscencia.

Como alternativa, se siembran las células en una densidad óptima en una placa de 96 hoyos y se incuban durante 4 días en presencia del compuesto ensayado. A continuación se añade el colorante Alamar Blue™ al medio de ensayo, se incuban las células durante 6 h y se hace la lectura de excitación a 544 nm y de la emisión a 590 nm. Se calculan los valores EC_{50} aplicando un ajuste de curva dosis-respuesta de tipo sigmoidal. El término EC_{50} indica la concentración eficaz semimáxima y es la concentración en la que un fármaco induce una respuesta situada en la mitad entre la línea de fondo y el máximo después del tiempo de exposición especificado. Se emplea normalmente como medición de la potencia del fármaco.

Los efectos anti-proliferativos de los compuestos ejemplares de la fórmula I se miden en un ensayo del CellTiter-

Glo® frente a varias líneas celulares tumorales, incluidas las siguientes:

línea celular	tipo de tejido	estado de mutación	EC50 (µmoles) 107	EC50 (µmoles) 180	EC50 (µmoles) 186	EC50 (µmoles) 207
AU565	mama	WT	0,259	0,230	0,47	3,729
BT474	mama	PI3K(amped			0,324	1,678
CAL120	mama	WT		2,121		
CAL51	mama	PI3K/PTEN		0,672		
EFM19-2A	mama	WT		0,146		
EVSA-T	mama	PTEN	1,406	2,035	1,997	1,769
HCC1954	mama	PI3K		0,168	0,420	3,388
KPL4	mama	PI3K		0,039	0,088	1,364
MCF7	mama	PI3K		0,121		
MDA-MB-231	mama	K-RAS		10		
MDA-MB-361.1	mama	PI3K	1,050	0,214	0,710	10
MFM223	mama	PI3K		0,439	1,099	7,253
SKBR3	mama	WT		0,144	0,860	
T47D	mama	PI3K		0,123	0,133	0,762
Colo205	colon	B-Raf		0,259		
HCT116	colon	PI3K/KRAS		1,02		
KM12	colon	PTEN				10
MDST8	colon	PTEN				7,789
RKO	colon	PI3K		2,5		
LN229	glioma	PI3K		0,869		
U87MG	glioma	PTEN		0,787		5,769
H1703	pulmón (NSCLC)	WT		0,225		
H2122	pulmón (NSCLC)	K-RAS		0,515	2,948	10
H520	pulmón (NSCLC)	PTEN				1,287
537MEL	melanoma	PTEN		2,433		
A2058	melanoma	PTEN		10		
A375	melanoma	B-Raf		10		
IGROV1	ovarios	PI3K		0,06		
TOV21GX1	ovarios	PI3K/PTEN		3,592		
PC3	próstata	PTEN	0,999	0,769	1,300	0,762

Ejemplo 903

Permeabilidad en las células Caco-2

Se siembran las células Caco-2 en placas del tipo Millipore Multiscreen en una densidad de 1 x 10^5 células/cm^2 y se cultivan durante 20 días. A continuación se evalúa la permeabilidad del compuesto. Se aplican los compuestos a la su-

perficie apical (A) de las monocapas celulares y se mide la permeación del compuesto hacia el interior del compartimento basolateral (B). Esto se realiza en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calcula para cada compuesto el coeficiente de permeabilidad, P_{app}, que es un índice de la velocidad de permeación del compuesto a través de la membrana. Se agrupan los compuestos en potencial de absorción bajo (P_{app} </= 1,0 x 10^6cm/s) o alto (P_{app} >/= 1,0 x 10^6cm/s), basándose en la comparación con los compuestos de control, cuya absorción en humanos ya está establecida.

Para la evaluación de la capacidad de un compuesto de sufrir un eflujo activo, se determina la relación entre transporte basolateral (B) y apical (A) por comparación con A y B. Los valores de B-A/A-B >/= 1,0 indican que tiene lugar un eflujo celular activo.

Ejemplo 904

Eliminación de hepatocitos

Se emplean suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizan en concentraciones de compuestos comprendidas entre 1 mM y 3 µM para una densidad celular de 0,5 x 10^6 células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación es aprox. del 0,25%. Se realizan también incubaciones de control en ausencia de células para detectar cualquier degradación no enzimática. Se extraen muestras por duplicado (50 µl) de la mezcla de incubación al cabo de 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra de control solamente al cabo de 60 minutos) y se añaden al metanol que contiene el patrón interno (100 µl) - para terminar la reacción. Como compuestos de control pueden emplearse la tolbutamida, 7-hidroxicumarina y testosterona. Se centrifugan las muestras y se recogen los líquidos sobrenadantes de cada ope-

ración para el análisis por LC-EM/EM. A partir de un gráfico del ln de la relación de las áreas de los picos (área del pico del compuesto original/área del pico del patrón interno) frente al tiempo, se calcula la eliminación intrínseca (CL_{int}) del modo siguiente: CL_{int} (µl/min/millón de células) = V x k, en la que k es la constante de la velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente de la concentración ln representada frente al tiempo; V es el volumen derivado del volumen de incubación y se expresa en forma de µl 10^6 células^{-1}.

Ejemplo 905

Inhibición del citocromo P450

Se pueden explorar los compuestos de la fórmula I frente a las dianas CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) en unas 10 concentraciones por duplicado, con una concentración máxima de aprox. 100 µM. Pueden utilizarse como controles los inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol). Las placas pueden leerse en modo fluorescencia con un aparato BMG LabTechnologies PolarStar.

Ejemplo 906

Inducción del citocromo P450

Pueden cultivarse hepatocitos humanos recién aislados de un dador individual durante unas 48 h antes de la adición del compuesto de la fórmula I en tres concentraciones e incubarse durante 72 h. Se añaden los sustratos sonda de la CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes de finalizar la incubación. Pasada 72 h se extraen las células y los medios y se cuantifica por LC-EM/EM el grado de metabolismo de cada sustrato de sonda. Se controla el ensayo empleando inductores de las P450 individuales incubados en una concentración por triplicado.

Ejemplo 907

Fijación sobre la proteína del plasma

Se preparan soluciones del compuesto de la fórmula I (5 µm, concentración final de DMSO = 0,5%) en tampón y 10% de plasma (v/v en tampón). Se modifica una placa de diálisis HT de 96 hoyos de modo que cada hoyo se divida en dos con una membrana semipermeable de celulosa. Se añade la solución tampón a un lado de la membrana y la solución de plasma se añade al otro lado; las incubaciones se realizan a 37°C durante 2 h por triplicado. A continuación se extraen las células y se reúnen las soluciones de cada lote de compuestos en dos grupos (grupo sin plama y grupo que contiene plasma) y se analizan por LC-EM/EM empleado dos conjuntos de patrones de calibrado para las soluciones libre de plasma (6 puntos) y la que contiene plasma (7 puntos). Se calcula para el compuesto el valor de la fracción no fijada.

Ejemplo 908

Bloqueo del canal hERG

Se evalúa la capacidad de los compuestos de la fórmula I para modular el eflujo de rubidio procedente de las células HEK-294 que expresan de modo estable los canales de potasio hERG aplicando una metodología de flujo ya establecida. Se preparan las células en un medio que contiene RbCl, se depositan en placas de 96 hoyos y se cultivan durante una noche para que formen monocapas. El ensayo de eflujo se inicia aspirando el medio y lavando cada hoyo con 3 x 100 µl de tampón de pre-incubación (que contiene una concentración baja de $[K^+]$) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final se añaden a cada hoyo 50 µl del compuesto patrón de trabajo (2x) y se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añade el tampón de estimulación 50 µl (que contiene una concentración alta de [K+]) a cada hoyo, obtenién-

dose las concentraciones finales del compuesto ensayado. Se incuban las placas de las células a temperatura ambiente durante 10 minutos más. A continuación se transfieren 80 µl del líquido sobrenadante de cada hoyo a los hoyos equivalentes de una placa de 969 hoyos y se analizan por espectroscopía de emisión atómica. Se explora el compuesto en forma de curva IC_{50} duplicadas de 10 puntos, n = 2, empezando por una concentración máxima de 100 µM.

Ejemplo 909

Injerto de tumor ajeno (xenograft) "in vivo"

Los animales apropiados para los ensayos transgénicos pueden adquirirse a suministradores comerciales habituales. Se implantan en grupos de ratones sin pelo Taconic por vía subcutánea en el flanco trasero células de cáncer de mama MDA-MB-361.1 (mutante PI3K). Los injertos de ratón se contrarrestan diariamente durante 21 días con el fármaco o con vehículo. Se anotan los tamaños de los tumores dos veces por semana a lo largo del estudio. Se anotan también los pesos corporales de los ratones dos veces por semana y los ratones son objeto de observación regular. Se mide el volumen tumoral en dos dimensiones (longitud y anchura) empleando un pie de rey del tipo Ultra Cal-IV (modelo 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA) y se analizan con el programa informático Excel v. 11.2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Se trazan los gráficos de inhibición tumoral empleando el programa informático KaleidaGraph, versión 3.6 (Synergy Software; Reading, PA). El volumen del tumor se calcula con la fórmula: tamaño del tumor (mm^3) = (medición más larga x medición más $corta^2$) x 0,5

Los pesos corporales de los animales se determinan con una balanza Adventurera Pro AV812 (Ohaus Corporation; Pine

Brook, NJ). Los gráficos se generan empleando el programa informático KaleidaGraph versión 3.6. El cambio de peso porcentual se calcula aplicando la fórmula: cambio de peso porcentual del grupo = (1-(peso inicial/peso más reciente)) x 100.

Los ratones, cuyo volumen tumoral supera los 2000 mm^3 o cuya pérdida de peso corporal es superior al 20% de su peso inicial, se eutanizan rápidamente con arreglo a las directrices de las autoridades reguladoras.

La inhibición del crecimiento tumoral porcentual (% INH) al término del estudio (EOS) se calcula aplicando la fórmula: % INH = 100 x (volumen medio de los tumores EOS en los animales a los que se ha administrado el vehículo – volumen medio de los tumores EOS en los animales a los que se ha administrado el fármaco)/volumen medio de los tumores EOS en los animales a los que se ha administrado el vehículo.

Se determina la incidencia tumoral (TI) en base al número de tumores medibles que quedan en cada grupo al término del estudio. Se define como respuesta parcial (PR) una reducción entre > 50% y < 100% del volumen del tumor, comparada con el volumen inicial del tumor, que se observa cualquier día a lo largo del estudio. Se define como respuesta completa (CR) la reducción del 100% del volumen del tumor, comparada con el volumen inicial del tumor, que se observa cualquier día a lo largo del estudio. Se analizan los datos y se determinan los valores p empleando en test de Dunnett con el programa informático estadístico JMP, versión 5.1.2 (SAS Institute; Cary, NC). Los volúmenes de los tumores individuales al término del estudio y el volumen tumoral medio ± valores de la desviación estándar se calculan con el programa informático estadístico JMP, versión 5.1.2. Los datos del peso corpo-

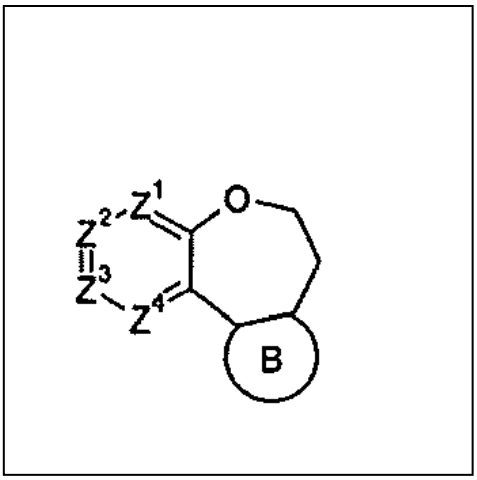
ral se representan gráficamente en base al porcentaje medio de cambio con respecto a los pesos corporales iniciales ± desviación estándar.

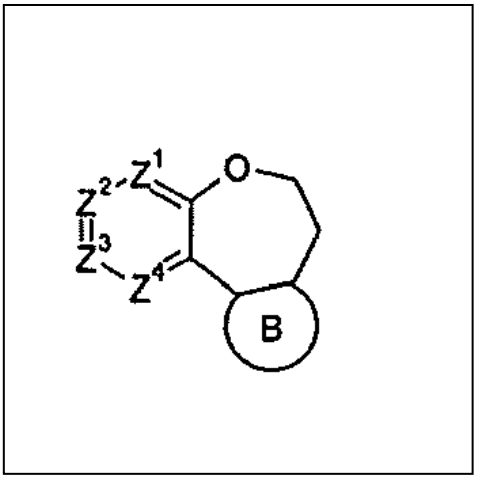
Ejemplo 910

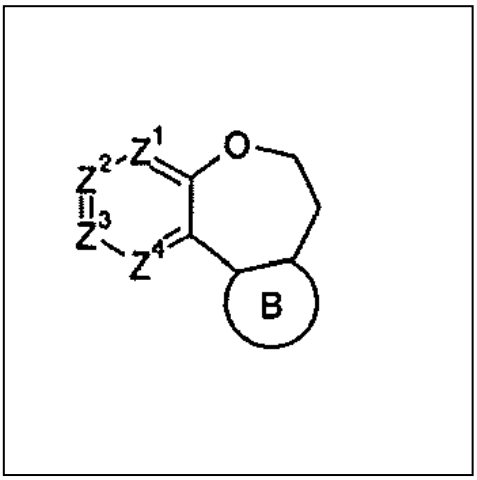
Ensayo de inducción de fosfo-AKT

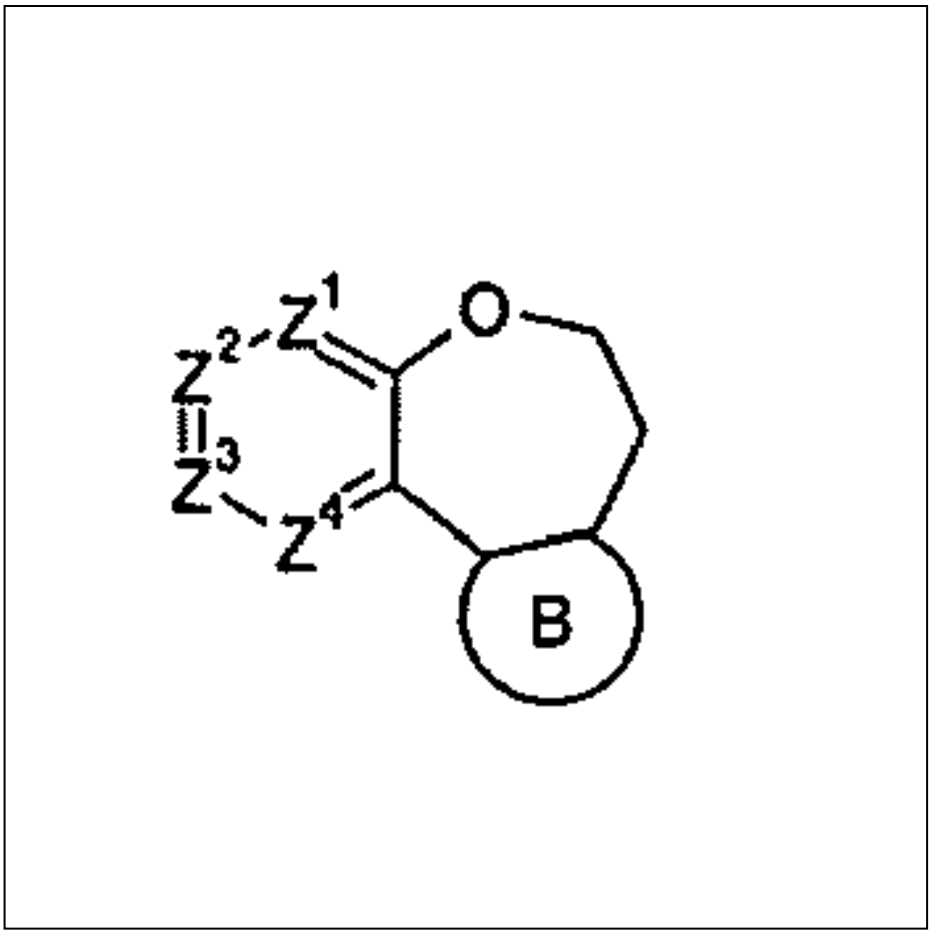
En una placa de cultivo de tejido de 6 hoyos se siembran las células en una densidad de 5 x 10^5 células por hoyo durante una noche. Se tratan las células con un compuesto de la fórmula I de EC_{80}. Después del tratamiento se lavan las células una vez con PBS frío y se lisan con tampón de extracción del tipo 1X Cell Extraction Buffer de Biosource (Carlsbad, CA) suplementado con inhibidores de proteasa (Roche, Mannheim, Alemania), 1 mM PMSF y cócteles de inhibidores de proteasa 1 y 2 de Sigma (St. Louis, MO). Se efectúa la determinación de la concentración de proteínas empleando el kit llamado Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford, IL). Se evalúan los niveles de pAkt (Ser^{473}) y de Akt total empleando kits de esferillas de Biosource (Carlsbad, CA) y el sistema Luminex Bio-Plex (Bio-Rad, Hercules, CA).

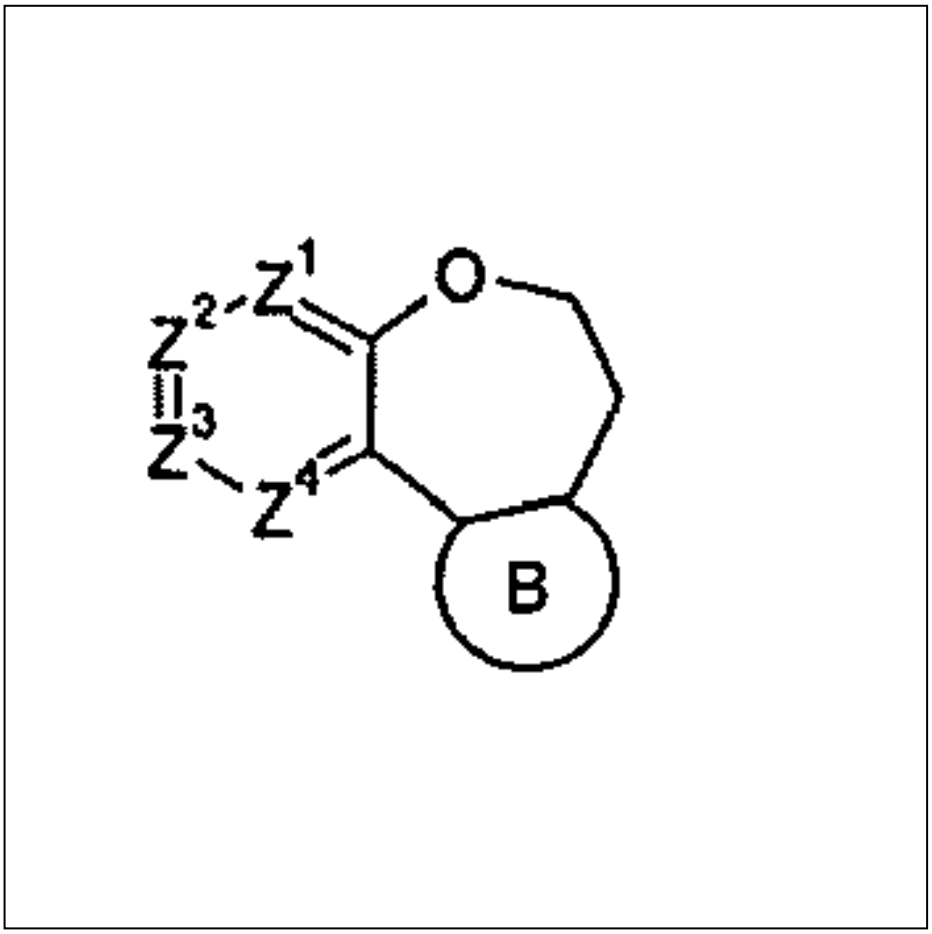
Los términos “comprender”, “comprende”, “incluir”, “incluido” e “incluye” se emplean en esta descripción y en las reivindicaciones que siguen para indicar la presencia de las características, elementos integrantes, componentes o pasos, pero no excluyen la presencia ni la adición de una o más características, elementos integrantes, componentes o pasos adicionales a los mismos.

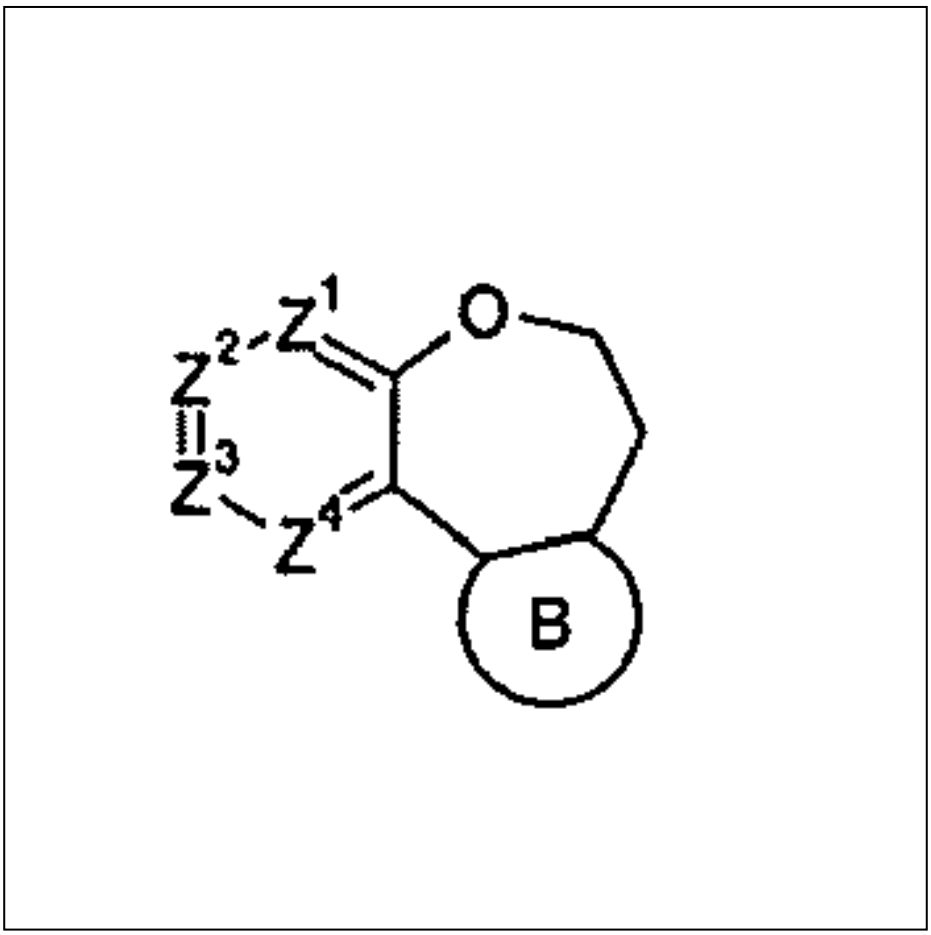

Z1
O
Z2
Z3
Z4
B


Z1
O
Z2
Z3
Z4
B


Z1
O
Z2
Z3
Z4
B


Z1
O
Z2
Z3
Z4
B


Z1
O
Z2
Z3
Z4
B


Z1
O
Z2
Z3
Z4
B

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-07-351
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
GENENTECH, INC.		09/23/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
Dirección:	Grenzacherstrasse 124	
Ciudad:	Basilea	
Estado/País	SUIZA	
Código Postal	4070	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61330685
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 3		
fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_GNE#página1.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_GNE#página2.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_GNE#página3.tif		

501313073

Caso No.: PR4337-1

Expediente No.: 26593

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Contrato de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010 por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud, llamada

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/330.685 como prioridad.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor del Cedente fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 22 de julio de 2010 por

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Timothy Heffron, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Steven Staben, Lan Wang

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho para presentar la solicitud de patente correspondiente en todos los países del mundo con excepción de los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores traspasadas por el Cedente en este

Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 23 de septiembre de 2010

GENENTECH, INC.
Por: (firma: ilegible)
Sean Johnston
Vicepresidente & Asesor Legal General

Basilea, Suiza
Fecha: 29 de septiembre de 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Por: (firma: llegible)	(firma: llegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

PARA SER NOTARIZADO

Legalización
El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma al respaldo de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), de
El señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza),
La señorita Denise Strebel, ciudadana y residente en Basilea (Suiza).
Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Basilea, Suiza, este día 30 (treinta) de septiembre de 2010 (dos mil diez).
Sello Notarial
BV 17/2010

(firma: llegible)

RECONOCIMIENTO

Estado de California
Condado de San Mateo

El 23 de septiembre de 2010, ante mí, Carolyn C. Caires, Notario Público, compareció personalmente Sean Johnston, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/~~ella/ellos~~ firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma (ilegible) (Sello)

Carolyn C. Caires
Nombramiento # 1762571
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 17 de septiembre de 2011

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Nombre del Signatario: Sean Johnston
Funcionario Corporativo – Cargo(s): Vicepresidente y Asesor Legal General
El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

REGISTRADO: 10/06/2010

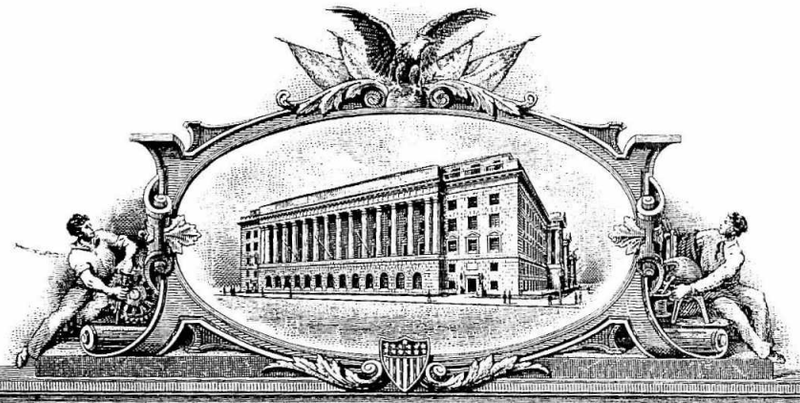
PATENTE
REEL 025102 FRAME: 0458

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON OCTOBER 6, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GENENTECH, INC.	09/23/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Street Address:	Grenzacherstrasse 124
City:	Basel
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	4070

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (650) 467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 3
source=PR4337-1_AssignmentII_GNE_Inventors#page1.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_GNE_Inventors#page2.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_GNE_Inventors#page3.tif

CH $40.00 61330685

Case No.: PR4337-1
Attorney Docket No.: 26593

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Adminstration Agreement hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

BENZOXAZEPIN PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. **61/330,685** (Docket No. **PR4337-1**) has been filed on **3 May 2010** by

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. **61/330,685** as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was recorded with the United States Patent Office on **22 July 2010** by

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Timothy Heffron, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Steven Staben, Lan Wang

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

WAA

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: 23 September 2010

GENENTECH, INC.

By: Sean Johnston

Sean Johnston
Senior Vice President & General Counsel

Basel, Switzerland

Date: September 29, 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: [signature]

Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Streb el
Mandatory

TO BE NOTARIZED

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature

of **F. Hoffmann-La Roche AG**, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 30th (thirtieth) day of September of 2010 (two thousand and ten).

BV 17/2010

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 23 September 2010 before me, Carolyn C. Caires, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Sean Johnston,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

CAROLYN C. CAIRES
Commission # 1762571
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2011

Signature Carolyn C. Caires (Seal)

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Sean Johnston
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President and General Counsel
Signer is representing: GENENTECH, INC.

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-359
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
P. SWAIN
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Adrian Folkes	08/31/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Genentech, Inc.
Dirección:	1 DNA Way
Dirección Interna:	Mail Stop 49
Ciudad:	South San Francisco
Estado/País:	CALIFORNIA
Código Postal:	94080

Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61330685

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(650)952-9881
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	650-467-4255
Email:	ely@gene.com
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus
Línea Dirección 1:	1 DNA Way
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080
NUMERO EXPEDIENTE:	PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Alex Andrus
Total Anexos: 1	
fuente= PR4337-1_Folkes_traspaso#página1.tif	

501294240

Expediente No.: PR4337-1

TRASPASO

POR CUANTO, Adrian Folkes, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basilea, Suiza, (en adelante "CEDENTE"), he inventado una invención nueva y útil en

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010; y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 9-4080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención para ser obtenido por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de

dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Basilea, Suiza — (firma: ilegible)

Fechado: 31 / 8 / 2010 — Adrian Folkes

REGISTRADO: 09/17/2010

PATENTE

REEL: 025005 FRAME: 0503

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 16, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON SEPTEMBER 17, 2010.

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property

and Director of the United States Patent and Trademark Office

P. SWAIN

Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Adrian Folkes	08/31/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Genentech, Inc.
Street Address:	1 DNA Way
Internal Address:	Mail Stop 49
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 650-467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 1
source=PR4337-1_Folkes_assignment#page1.tif

CH $40.00 61330685

501294240

Docket No. PR4337-1

ASSIGNMENT

WHEREAS, Adrian Folkes, a citizen of the UK, with a mailing address of Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, (hereinafter "ASSIGNOR"), has invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed by him on May 3, 2010; and

WHEREAS, GENENTECH, INC. a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNOR has and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC. its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC. in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNOR covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC. to enable said to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNOR includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC. (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNOR in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC. its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNOR, his respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNOR hereby warrant and represent that he has not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Basel, Switzerland

Dated: 31/8/10

Adrian Folkes

Adrian Folkes

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-360
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

[IELCFO: 360320.DOC v.1]

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO	
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
GENENTECH, INC.		09/23/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
Dirección:	Grenzacherstrasse 124	
Ciudad:	Basilea	
Estado/País	SUIZA	
Código Postal	4070	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61246381
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 3		
fuente= PR4337_TraspasoII_GNE_Inventores#página1.tif fuente= PR4337_TraspasoII_GNE_Inventores#página2.tif fuente= PR4337_TraspasoII_GNE_Inventores#página3.tif		

501313091

Caso No.: PR4337

Expediente No.: 26593

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Contrato de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010 por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud, llamada

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/246.381 (Expediente No. PR4337) el 28 de septiembre de 2009

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/246.381 como prioridad.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor del Cedente fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 24 de febrero de 2010 por

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Timothy Heffron, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho para presentar la solicitud de patente correspondiente en todos los países del mundo con excepción de los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores traspasadas por el Cedente en este

Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 23 de septiembre de 2010

GENENTECH, INC.
Por: (firma: ilegible)
Sean Johnston
Vicepresidente & Asesor Legal General

Basilea, Suiza
Fecha: 29 de septiembre de 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Por: (firma: llegible)	(firma: llegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

PARA SER NOTARIZADO

Legalización
El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma al respaldo de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), de
El señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza),
La señorita Denise Strebel, ciudadana y residente en Basilea (Suiza).
Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Basilea, Suiza, este día 30 (treinta) de septiembre de 2010 (dos mil diez).
Sello Notarial
BV 14/2010

(firma: llegible)

RECONOCIMIENTO

Estado de California

Condado de San Mateo

El 23 de septiembre de 2010, ante mí, Carolyn C. Caires, Notario Público, compareció personalmente Sean Johnston, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/~~ella/ellos~~ firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma (ilegible) (Sello)

Carolyn C. Caires
Nombramiento # 1762571
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 17 de septiembre de 2011

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Nombre del Signatario: Sean Johnston

Funcionario Corporativo – Cargo(s): Vicepresidente y Asesor Legal General

El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

REGISTRADO: 10/06/2010

PATENTE

REEL 025102 FRAME: 0523

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN JUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON OCTOBER 6, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GENENTECH, INC.	09/23/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Street Address:	Grenzacherstrasse 124
City:	Basel
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	4070

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61246381

CH $40.00 61246381

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (650) 467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 3
source=PR4337_AssignmentII_GNE_Inventors#page1.tif
source=PR4337_AssignmentII_GNE_Inventors#page2.tif
source=PR4337_AssignmentII_GNE_Inventors#page3.tif

Case No.: PR4337
Attorney Docket No.: 26593

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Adminstration Agreement hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

BENZOXAZEPIN PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. **61/246,381** (Docket No. **PR4337**) has been filed on **28 September 2009** by

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. **61/246,381** as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was recorded with the United States Patent Office on **24 February 2010** by

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Timothy Heffron, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Steven Staben, Lan Wang

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

WAA

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: 23 September 2010

GENENTECH, INC.

By: Sean Johnston

Sean Johnston
Senior Vice President & General Counsel

Basel, Switzerland

Date: September 29, 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: _____

Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature

of **F. Hoffmann-La Roche AG**, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 30th (thirtieth) day of September of 2010 (two thousand and ten).

STEFAN SCHÖNBERGER • BASLER NOTAR •

S. Schönberg, Notar

BV 14/2010

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 23 September 2010 before me, Carolyn C. Caires, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Sean Johnston,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

CAROLYN C. CAIRES
Commission # 1762871
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2011

Signature Carolyn C. Caires (Seal)

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Sean Johnston
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President and General Counsel
Signer is representing: GENENTECH, INC.

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-358
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 24 DE AGOSTO DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1	
Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA

Nombre	Fecha de Ejecución
Robert Heald	07/06/2010
Mark Jones	07/06/2010
Stephen Price	07/06/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE

Nombre:	Argenta Discovery Limited
Dirección:	8/9 Spire Green Centre
Dirección Interna:	Flex Meadow
Ciudad:	Harlow, Essex
Estado/País	REINO UNIDO
Código Postal	CM19 5TR

Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61246381

DATOS DE CORRESPONDENCIA

Número Fax:	(650)952-9881
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	6504674255
Email:	gamorah@gene.com
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus
Línea Dirección 1:	1 DNA Way
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080
NUMERO EXPEDIENTE:	PR4337
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Alex Andrus

Total Anexos: 2

fuente= PR4337_ejecutado_Traspaso#página1.tif

fuente= PR4337_ejecutado_Traspaso#página2.tif

fuente= PR4337-1_Traspaso#página3.tif

TRASPASO

POR CUANTO, Adrian Folkes, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Robert Heald, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Mark Jones, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Stephen Price, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, (en adelante "CEDENTES"), hemos inventado una invención nueva y útil en
COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/246.381 (Expediente No. PR4337) el 28 de septiembre de 2009; y

POR CUANTO, ARGENTA DISCOVERY LIMITED, una sociedad registrada en Inglaterra con número 3671653, cuya oficina registrada y principal lugar de negocios es 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención que se obtengan por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a ARGENTA DISCOVERY LIMITED, sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a ARGENTA DISCOVERY LIMITED de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con ARGENTA DISCOVERY LIMITED para permitirle que disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES

incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de ARGENTA DISCOVERY LIMITED (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por ARGENTA DISCOVERY LIMITED.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de ARGENTA DISCOVERY LIMITED, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Essex, Reino Unido	
Fechado:	Adrian Folkes
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 07 / 2010	Robert Heald
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 07 / 2010	Mark Jones
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 7 02 / 2010	Stephen Price

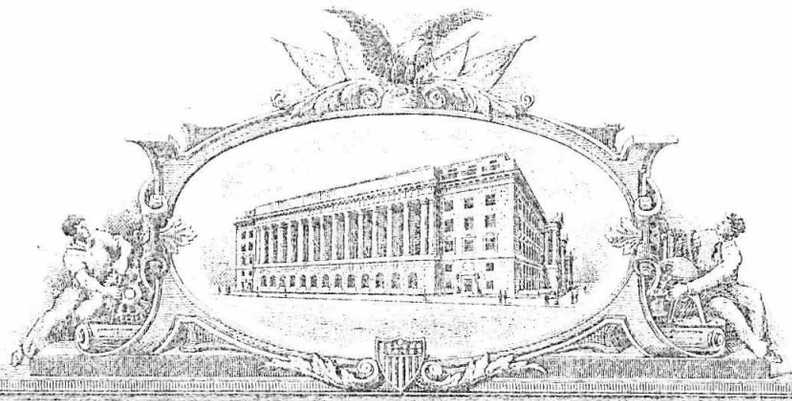
REGISTRADO: 08/24/2010

PATENTE

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN JUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON AUGUST 24, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Robert Heald	07/06/2010
Mark Jones	07/06/2010
Stephen Price	07/06/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Argenta Discovery Limited
Street Address:	8/9 Spire Green Centre
Internal Address:	Flex Meadow
City:	Harlow, Essex
State/Country:	UNITED KINGDOM
Postal Code:	CM19 5TR

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61246381

CH 340.00 61246381

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 6504674255
Email: gamorah@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 2

501270445

source=PR4337_executed_Assignment#page1.tif
source=PR4337_executed_Assignment#page2.tif

Docket No. PR4337

ASSIGNMENT

WHEREAS, ~~Adrian Folkes, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and~~ Robert Heald, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and Mark Jones, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and Stephen Price, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in WAA

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed by them on September 28, 2009; and

WHEREAS, ARGENTA DISCOVERY LIMITED, a company registered in England with number 3671653, whose registered office and principal place of business is at 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said ARGENTA DISCOVERY LIMITED its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said ARGENTA DISCOVERY LIMITED in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with ARGENTA DISCOVERY LIMITED to enable said to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said ARGENTA DISCOVERY LIMITED (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said ARGENTA DISCOVERY LIMITED

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said ARGENTA DISCOVERY LIMITED its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

PATENT
REEL: 024877 FRAME: 0546

Application No. 61/246,381 Docket No. PR4337

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Essex, United Kingdom

Dated:

Adrian Folkes

SAA

Essex, United Kingdom

Dated: 6th July 2010

Robert Heald

Essex, United Kingdom

Dated: 06/08/2010

Mark Jones

Essex, United Kingdom

Dated: 6th July 2010

Stephen Price

RECORDED: 08/24/2010

PATENT
REEL: 024877 FRAME: 0547

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-357
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

[HELCCO: 3a0301.DOC v.1]

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO	
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED		08/26/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	GENENTECH, INC.	
Dirección:	1 DNA Way	
Dirección Interna:	Mail Stop 49	
Ciudad:	South San Francisco	
Estado/País:	CALIFORNIA	
Código Postal:	94080	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61246381
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	650-467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 1		
fuente= PR4337-1_Argenta_a_GNE_traspaso#página1.tif		

Expediente No.: PR4337

TRASPASO

POR CUANTO, ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED, una sociedad registrada en Inglaterra con número 3671653, cuyo domicilio registrado y principal lugar de negocios es 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex 195TR (en adelante "CEDENTE"), tiene el derecho, título e interés completo en y de una invención nueva y útil en:

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se ha presentado una solicitud provisional No. Serial 61/246,361 (Expediente No. PR4337) por ellos el 28 de septiembre de 2009; y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención para ser obtenido por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia

todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Essex, Reino Unido
Fechado: 26 / 8 / 2010

(firma: ilegible)
Dr. John Montana
Por y en nombre de
Argenta Discovery 2009 Limited

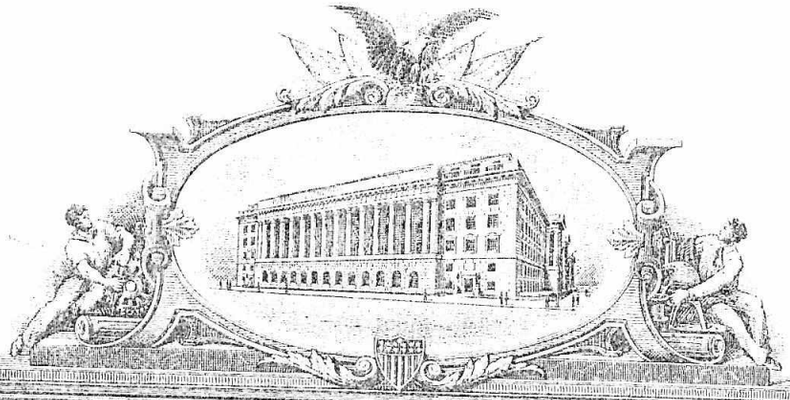
REGISTRADO: 09/17/2010

PATENTE
REEL: 025005 FRAME: 0842

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ESCOBAR DE TAMAYO



THE UNITED STATES OF AMERICA

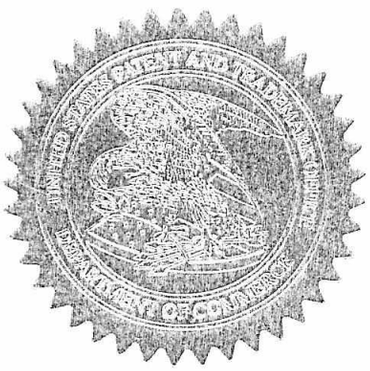
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON SEPTEMBER 17, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



D. Montgomery

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED	08/26/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	GENENTECH, INC.
Street Address:	1 DNA Way
Internal Address:	Mail Stop 49
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61246381

CH $40.00 61246381

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 650-467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 1
source=PR4337_Argenta_to_GNE_assignments#page1.tif

501294324

Docket No. PR4337

ASSIGNMENT

WHEREAS, ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED, a company registered in England with number 3671653, whose registered office and principal place of business is 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM195TR (hereinafter "ASSIGNOR") has full right, title, and interest in and to a new and useful invention in:

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed by them on September 28, 2009; and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Essex, United Kingdom

Dated: 26/8/10

Dr. John Montana
For and on behalf of
Argenta Discovery 2009 Limited

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-356
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 24 DE AGOSTO DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
P. SWAIN
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Robert Heald	07/06/2010
Mark Jones	07/06/2010
Stephen Price	07/06/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Argenta Discovery Limited
Dirección:	8/9 Spire Green Centre
Dirección Interna:	Flex Meadow
Ciudad:	Harlow, Essex
Estado/País	REINO UNIDO
Código Postal	CM 19 5TR

Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61330685

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(650)952-9881
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	6504674255
Email:	gamorah@gene.com
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus
Línea Dirección 1:	1 DNA Way
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080
NUMERO EXPEDIENTE:	PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Alex Andrus
Total Anexos: 2	

fuente= PR4337-1_Traspaso#página1.tif
fuente= PR4337-1_Traspaso#página2.tif
fuente= PR4337-1_Traspaso#página3.tif

TRASPASO

POR CUANTO, Adrian Folkes, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Robert Heald, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Mark Jones, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, y Stephen Price, ciudadano del Reino Unido, con dirección de correo en Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, (en adelante "CEDENTES"), hemos inventado una invención nueva y útil en

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010; y

POR CUANTO, ARGENTA DISCOVERY LIMITED, una sociedad registrada en Inglaterra con número 3671653, cuya oficina registrada y principal lugar de negocios es 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlew Essex CM19 5TR, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención que se obtengan por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a ARGENTA DISCOVERY LIMITED, sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a ARGENTA DISCOVERY LIMITED de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con ARGENTA DISCOVERY LIMITED para permitirle que disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES

incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de ARGENTA DISCOVERY LIMITED (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por ARGENTA DISCOVERY LIMITED.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de ARGENTA DISCOVERY LIMITED, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Essex, Reino Unido	
Fechado:	Adrian Folkes
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 07 / 2010	Robert Heald
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 07 / 2010	Mark Jones
Essex, Reino Unido	(firma: ilegible)
Fechado: 06 7 02 / 2010	Stephen Price

REGISTRADO: 08/24/2010

PATENTE

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
Res. 2177/89 MinJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 16, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON AUGUST 24, 2010.

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property

and Director of the United States Patent and Trademark Office

P. SWAIN

Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Robert Heald	07/06/2010
Mark Jones	07/06/2010
Stephen Price	07/06/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Argenta Discovery Limited
Street Address:	8/9 Spire Green Centre
Internal Address:	Flex Meadow
City:	Harlow Essex
State/Country:	UNITED KINGDOM
Postal Code:	CM19 5TR

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CH $40.00 61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 6504674255
Email: gamorah@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 2

source=PR4337-1_Assignment#page1.tif
source=PR4337-1_Assignment#page2.tif

Docket No. PR4337-1

ASSIGNMENT

WHEREAS, ~~Adrian Folkes, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and~~ Robert Heald, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and Mark Jones, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, and Stephen Price, a citizen of the UK, with a mailing address of Argenta Discovery Ltd., 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed by them on May 3, 2010; and

WHEREAS, ARGENTA DISCOVERY LIMITED, a company registered in England with number 3671653, whose registered office and principal place of business is at 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow Essex CM19 5TR, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said ARGENTA DISCOVERY LIMITED its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said ARGENTA DISCOVERY LIMITED in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with ARGENTA DISCOVERY LIMITED to enable said to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said ARGENTA DISCOVERY LIMITED (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said ARGENTA DISCOVERY LIMITED

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said ARGENTA DISCOVERY LIMITED its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Essex, United Kingdom

Dated:

Adrian Folkes

WAA

Essex, United Kingdom

Dated: 6th July 2010

Robert Heald

Essex, United Kingdom

Dated: 06 JULY 2010

Mark Jones

Essex, United Kingdom

Dated: 6th July 2010

Stephen Price

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-355
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 22 DE JULIO DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
E. BORNETT
Funcionario que Certifica

{JLLCCO: 360244.DOC v.1}

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA

Nombre	Fecha de Ejecución
Nicole Blaquiere	06/24/2010
Steven Do	06/25/2010
Danette Dudley	06/24/2010
Timothy Heffron	06/24/2010
Aleksandr Kolesnikov	06/24/2010
Chudi Ndubaku	06/25/2010
Alan G. Olivero	07/19/2010
Steven Staben	06/24/2010
Lan Wang	06/25/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Genentech, Inc.
Dirección:	1 DNA Way
Dirección Interna:	Mail Stop 49
Ciudad:	South San Francisco
Estado/País	CALIFORNIA
Código Postal	94080

Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61330685

DATOS DE CORRESPONDENCIA

Número Fax:	(650)952-9881
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	6504674255
Email:	gamorah@gene.com
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus
Línea Dirección 1:	1 DNA Way
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49

Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080
NUMERO EXPEDIENTE:	PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Alex Andrus
Total Anexos: 18	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página1.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página2.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página3.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página4.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página5.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página6.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página7.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página8.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página9.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página10.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página11.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página12.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página13.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página14.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página15.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página16.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página17.tif	
fuente= PR4337-1_Traspasoejecutado_GNE#página18.tif	

Expediente No.: PR4337-1

TRASPASO

POR CUANTO, Nicole Blaquiere, ciudadana de CA, residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Steven Do, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Danette Dudley, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Timothy Heffron, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Aleksandr Kolesnikov, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Chudi Ndubaku, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Alan G. Olivero, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Steven Staben, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, y Lan Wang, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (en adelante "CEDENTES"), hemos inventado una invención nueva y útil en COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010 y

POR CUANTO GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención que se obtengan por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 24 / 2010	Nicole Blaquiere
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 25 / 2010	Steven Do[1]
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 24 / 2010	Danette Dudley
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 24 / 2010	Timothy Heffron
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 24 / 2010	Aleksandr Kolesnikov
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 06 / 25 / 2010	Chudi Ndubaku
South San Francisco	(firma: ilegible)

Fechado: 07 / 19 / 2010
South San Francisco
Fechado: 06 / 24 / 2010
South San Francisco
Fechado: 06 / 25 / 2010

Alan G. Olivero
(firma: ilegible)
Steven Staben
(firma: ilegible)
Lan Wang

REGISTRADO: 07/22/2010

PATENTE
REEL: 024725 FRAME: 0168

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

[1] Nota de la Traductora: No se repite el texto, se incluyen todas las firmas en una sola página.

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON JULY 22, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

E. BORNETT
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Nicole Blaquiere	06/24/2010
Steven Do	06/25/2010
Danette Dudley	06/24/2010
Timothy Heffron	06/24/2010
Aleksandr Kolesnikov	06/24/2010
Chudi Ndubaku	06/25/2010
Alan G. Olivero	07/19/2010
Steven Staben	06/24/2010
Lan Wang	06/25/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Genentech, Inc.
Street Address:	1 DNA Way
Internal Address:	Mail Stop 49
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CH $40.00 61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 6504674255
Email: gamorah@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way

501240251

Address Line 2:	Mail Stop 49
Address Line 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 18
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page1.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page2.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page3.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page4.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page5.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page6.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page7.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page8.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page9.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page10.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page11.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page12.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page13.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page14.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page15.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page16.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page17.tif
source=PR4337-1_executed Assignment_GNE#page18.tif

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: 06/24/2010

Nicole Blaquiére

South San Francisco

Dated: _____

Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: 6/25/10

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: June 24, 2010

Danette Dudley
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA; residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: 6/24/10

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: 06-24-2010

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

PATENT
REEL: 024725 FRAME: 0160

Docket No. PR4337-1

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: 6/25/2010

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

Docket No. PR4337-1

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: 7/19/10

_____
Alan G. Ollvero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: 6/24/2016

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on May 3, 2010 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: 6/25/10

Lan Wang
Lan Wang

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-08-354
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de
los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO	
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
GENENTECH, INC.		09/23/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
Dirección:	Grenzacherstrasse 124	
Ciudad:	Basilea	
Estado/País	SUIZA	
Código Postal	4070	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61246381
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 3		
fuente= PR4337_TraspasoII_Argenta#página1.tif		
fuente= PR4337_TraspasoII_Argenta#página2.tif		
fuente= PR4337_TraspasoII_Argenta#página3.tif		

Caso No.: PR4337

Expediente No.: 26593

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Contrato de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010 por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud, llamada

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/246.381 (Expediente No. PR4337) el 28 de septiembre de 2009

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/246.381 como prioridad.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor del Cedente fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 17 de septiembre de 2010 por ARGENTA DISCOVORY 2009 LIMITED.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor de ARGENTA DISCOVORY 2009 LIMITED fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 24 de agosto de 2010 por Robert Heald, Mark Jones y Stephen Price.

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho para presentar la solicitud de patente correspondiente en todos los países del mundo con excepción de los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores traspasadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a

cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 23 de septiembre de 2010

GENENTECH, INC.
Por: (firma: ilegible)
Sean Johnston
Vicepresidente & Asesor Legal General

Basilea, Suiza
Fecha: 29 de septiembre de 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Por: (firma: llegible)	(firma: llegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

PARA SER NOTARIZADO

Legalización
El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma al respaldo de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), de
El señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza),
La señorita Denise Strebel, ciudadana y residente en Basilea (Suiza).
Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Basilea, Suiza, este día 30 (treinta) de septiembre de 2010 (dos mil diez).
Sello Notarial
BV 18/2010 (firma: llegible)

RECONOCIMIENTO

Estado de California
Condado de San Mateo

El 23 de septiembre de 2010, ante mí, Carolyn C. Caires, Notario Público, compareció personalmente Sean Johnston, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.
Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma (ilegible) (Sello)

Carolyn C. Caires
Nombramiento # 1762571
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 17 de septiembre de 2011

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Nombre del Signatario: Sean Johnston
Funcionario Corporativo – Cargo(s): Vicepresidente y Asesor Legal General
El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

REGISTRADO: 10/06/2010

PATENTE
REEL 025102 FRAME: 0527

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON OCTOBER 6, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GENENTECH, INC.	09/23/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Street Address:	Grenzacherstrasse 124
City:	Basel
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	4070

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61246381

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (650) 467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 3
source=PR4337_AssignmentII_Argenta#page1.tif
source=PR4337_AssignmentII_Argenta#page2.tif
source=PR4337_AssignmentII_Argenta#page3.tif

CH $40.00 61246381

Case No.: PR4337
Attorney Docket No.: 26593

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Adminstration Agreement hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

BENZOXAZEPIN PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on 28 September 2009

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. 61/246,381 as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was recorded with the United States Patent Office on 17 September 2010 by ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of ARGENTA DISCOVERY LIMITED was recorded with the United States Patent Office on 24 August 2010 by Robert Heald, Mark Jones, and Stephen Price.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: 23 September 2010

GENENTECH, INC.

By: Sean Johnston

Sean Johnston
Senior Vice President & General Counsel

Basel, Switzerland

Date: September 29, 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: [signature]

Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature

of **F. Hoffmann-La Roche AG**, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 30th (thirtieth) day of September of 2010 (two thousand and ten).

STEFAN SCHÖNBERGER
BASLER NOTAR

BV 18/2010

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 23 September 2010 before me, Carolyn C. Caires, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Sean Johnston,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

CAROLYN C. CAIRES
Commission # 1762871
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2011

Signature Carolyn C. Caires (Seal)

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Sean Johnston
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President and General Counsel
Signer is representing: GENENTECH, INC.

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-07-353
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 24 DE FEBRERO DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
M.K. CARTER
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Nicole Blaquiere	11/23/2009
Steven Do	11/23/2009
Danette Dudley	11/22/2009
Timothy Heffron	11/18/2009
Aleksandr Kolesnikov	11/18/2009
Chudi Ndubaku	11/23/2009
Alan G. Olivero	11/23/2009
Steven Staben	11/18/2009
Lan Wang	11/19/2009
Adrian Folkes	02/15/2010
Robert Heald	02/01/2010
Mark Jones	02/03/2010
Stephen Price	02/01/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Genentech, Inc.
Dirección:	One DNA Way
Ciudad:	South San Francisco
Estado/País:	CALIFORNIA
Código Postal:	94080

Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61246381

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(650)952-9881
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	650-467-4255

Email:	johnson.ann@gene.com
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus
Línea Dirección 1:	One DNA Way
Línea Dirección 2:	MS49
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080
NUMERO EXPEDIENTE:	PR4337
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Alex Andrus
Total Anexos: 22	
fuente= **PR4337T**raspaso#página1.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página2.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página3.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página4.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página5.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página6.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página7.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página8.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página9.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página10.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página11.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página12.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página13.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página14.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página15.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página16.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página17.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página18.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página19.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página20.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página21.tif	
fuente= **PR4337T**raspaso#página22.tif	

Expediente No.: PR4337

TRASPASO

POR CUANTO, Nicole Blaquiere, ciudadana de CA, residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Steven Do, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Danette Dudley, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Timothy Heffron, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Aleksandr Kolesnikov, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Chudi Ndubaku, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Alan G. Olivero, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Steven Staben, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080, y Lan Wang, ciudadano de los EE.UU., residente en One DNA Way, South San Francisco, California 94080 (en adelante "CEDENTES"), han inventado una invención nueva y útil en

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se ha presentado una solicitud provisional No. Serial 61/246,381 (Expediente No. PR4337) el 28 de septiembre de 2009 y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención para ser obtenido por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos

los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 23 / 2009	Nicole Blaquiere
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 23 / 2009	Steven Do[1]
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 22 / 2009	Danette Dudley
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 18 / 2009	Timothy Heffron
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 18 / 2009	Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 23 / 2009	Chudi Ndubaku
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 23 / 2009	Alan G. Olivero
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 18 / 2009	Steven Staben
South San Francisco	(firma: ilegible)
Fechado: 11 / 19 / 2009	Lan Wang

[1] Nota de la Traductora: No se repite el texto, se incluyen todas las firmas en una sola página.

Expediente No.: PR4337

TRASPASO

POR CUANTO, Adrian Folkes, ciudadano del Reino Unido, residente en Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse, 124, Basilea, Suiza, CH-4070, y Robert Heald, ciudadano del Reino Unido, residente en Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse, 124, Basilea, Suiza, CH-4070, y Mark Jones, ciudadano del Reino Unido, residente en Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse, 124, Basilea, Suiza, CH-4070, y Stephen Price, ciudadano del Reino Unido, residente en Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse, 124, Basilea, Suiza, CH-4070, (en adelante "CEDENTES"), han inventado una invención nueva y útil en:

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se ha presentado una solicitud provisional No. Serial 61/246,381 (Expediente No. PR4336) el 28 de septiembre de 2009 y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención para ser obtenido por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente

traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Basilea, Suiza	(firma: ilegible)
Fechado: 15 / 2 / 2010	Adrian Folkes
Basilea, Suiza	(firma: ilegible)
Fechado: 1 / 2 / 2010	Robert Heald
Basilea, Suiza	(firma: ilegible)
Fechado: 3 / 2 / 2010	Mark Jones
Basilea, Suiza	(firma: ilegible)
Fechado: 1 / 2 / 2010	Stephen Price

REGISTRADO: 02/24/2010

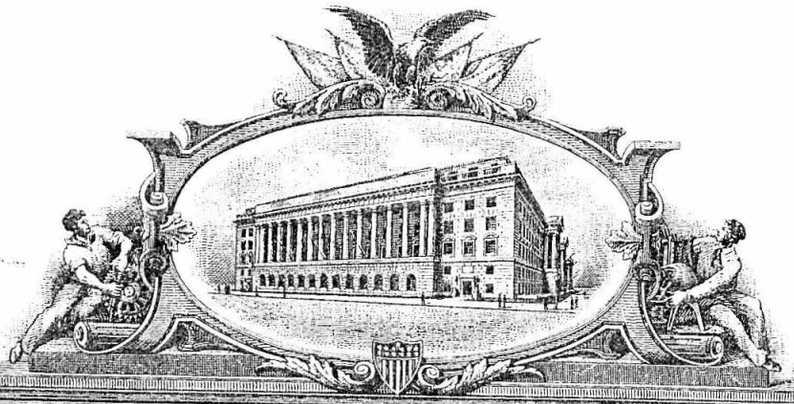
PATENTE

REEL: 023986 FRAME: 0370

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ESCOBAR DE TAMAYO



A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 16, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON FEBRUARY 24, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

M. K. CARTER
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Nicole Blaquiere	11/23/2009
Steven Do	11/23/2009
Danette Dudley	11/22/2009
Timothy Heffron	11/18/2009
Aleksandr Kolesnikov	11/18/2009
Chudi Ndubaku	11/23/2009
Alan G. Olivero	11/23/2009
Steven Staben	11/18/2009
Lan Wang	11/19/2009
Adrian Folkes	02/15/2010
Robert Heald	02/01/2010
Mark Jones	02/03/2010
Stephen Price	02/01/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Genentech, Inc.
Street Address:	One DNA Way
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

CH $40.00 61246381

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61246381

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 650-467-4255

Email:	johnson.ann@gene.com
Correspondent Name:	Alex Andrus
Address Line 1:	One DNA Way
Address Line 2:	MS49
Address Line 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 22
source=PR4337Assignment#page1.tif
source=PR4337Assignment#page2.tif
source=PR4337Assignment#page3.tif
source=PR4337Assignment#page4.tif
source=PR4337Assignment#page5.tif
source=PR4337Assignment#page6.tif
source=PR4337Assignment#page7.tif
source=PR4337Assignment#page8.tif
source=PR4337Assignment#page9.tif
source=PR4337Assignment#page10.tif
source=PR4337Assignment#page11.tif
source=PR4337Assignment#page12.tif
source=PR4337Assignment#page13.tif
source=PR4337Assignment#page14.tif
source=PR4337Assignment#page15.tif
source=PR4337Assignment#page16.tif
source=PR4337Assignment#page17.tif
source=PR4337Assignment#page18.tif
source=PR4337Assignment#page19.tif
source=PR4337Assignment#page20.tif
source=PR4337Assignment#page21.tif
source=PR4337Assignment#page22.tif

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: 11/23/2009

Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: 11/23/09

Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: 11-22-2009

Danette Dudley
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: 11/18/09

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: 11-18-2009

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: November 23, 2009

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: 11/23/09

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: 18 Jan 2009

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: _____

_____
Lan Wang

ASSIGNMENT

WHEREAS, Nicole Blaquiere, a citizen of the CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Do, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 and Danette Dudley, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Timothy Heffron, a citizen of the USA residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Aleksandr Kolesnikov, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Chudi Ndubaku, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Alan G. Olivero, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Steven Staben, a citizen of the USA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080, and Lan Wang, a citizen of CA, residing at One DNA Way, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4337) has been filed on September 28, 2009 and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation

proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enterinto any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

South San Francisco

Dated: _____

_____
Nicole Blaquiere

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Do

South San Francisco

Dated: _____

_____
Danette Dudley

South San Francisco

Dated: _____

_____
Timothy Heffron

South San Francisco

Dated: _____

_____
Aleksandr Kolesnikov

South San Francisco

Dated: _____

_____
Chudi Ndubaku

South San Francisco

Dated: _____

_____
Alan G. Olivero

South San Francisco

Dated: _____

_____
Steven Staben

South San Francisco

Dated: 11/19/2009

_____
Lan Wang

Docket No. PR4337

ASSIGNMENT

WHEREAS, Adrian Folkes, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Robert Heald, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Mark Jones, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Stephen Price, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4336) has been filed by them on September 28, 2009; and

WHEREAS, GENENTECH, INC. a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC. its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC. in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC. to enable said to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC. (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC. its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Application No. 61/246,381 Docket No. PR4337

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows:

Basel Switzerland

Dated: 15/2/10

Adrian Folkes

Adrian Folkes

Basel Switzerland

Dated: _____

Robert Haald

Basel Switzerland

Dated: _____

Mark Jones

Basel Switzerland

Dated: _____

Stephen Price

Docket No. PR4337

ASSIGNMENT

WHEREAS, Adrian Folkes, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Robert Heald, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Mark Jones, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, and Stephen Price, a citizen of the UK, residing at Konzern-Hauptsitz, Grenzacherstrasse 124, Basel Switzerland, CH-4070, (hereinafter "ASSIGNORS"), have invented a new and useful invention in

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/246,381 (Docket No. PR4336) has been filed by them on September 28, 2009; and

WHEREAS, GENENTECH, INC. a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC. its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC. in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC. to enable said to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC. (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC. its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Application No. 61/246,381 Docket No. PR4337

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Basel Switzerland

Dated: _____

Adrian Folkes

Basel Switzerland

Dated: 1st Feb 2010

Robert Heald

Basel Switzerland

Dated: 3rd Feb 2010

Mark Jones

Basel Switzerland

Dated: 1st Feb 2010

Stephen Price

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-07-352
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

16 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
P.R. GRANT
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED		08/26/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	GENENTECH, INC.	
Dirección:	1 DNA Way	
Dirección Interna:	Mail Stop 49	
Ciudad:	South San Francisco	
Estado/País:	CALIFORNIA	
Código Postal:	94080	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61330685
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 1		
fuente= **PR4337-1**_Argenta_a_GNE_traspaso#página1.tif		

501294261

Expediente No.: PR4337-1

TRASPASO

POR CUANTO, ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED, una sociedad registrada en Inglaterra con número 3671653, cuyo domicilio registrado y principal lugar de negocios es 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex 195TR (en adelante "CEDENTE"), tiene el derecho, título e interés completo en y de una invención nueva y útil en:

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se ha presentado una solicitud provisional No. Serial 61/330,685 (Expediente No. PR4337-1) por ellos el 3 de marzo de 2010; y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención para ser obtenido por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, dicho CEDENTE ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención para ser otorgadas y expedidas por lo tanto o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, y en todos los demás países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

Dichos CEDENTES convienen y acuerdan cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por dichos CEDENTES incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia

todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudeѕ; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por dichos CEDENTES al proporcionar dicha cooperación sea pagado por GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será obligatorio para dichos CEDENTES, sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

Dichos CEDENTES por el presente garantizan y afirman que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con ello.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

Essex, Reino Unido
Fechado: 26 / 8 / 2010

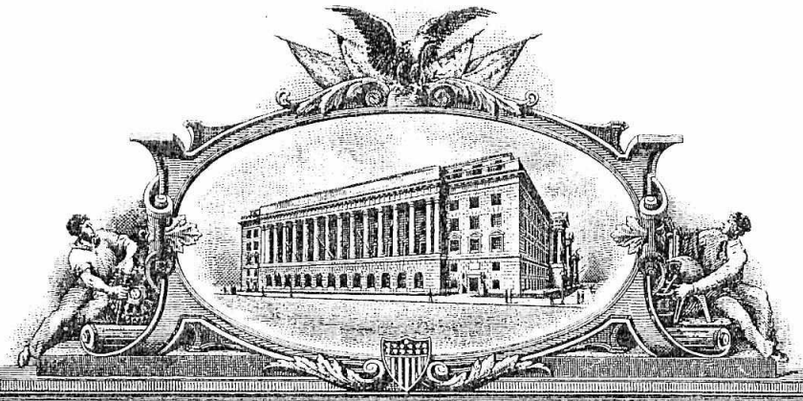
(firma: ilegible)
Dr. John Montana
Por y en nombre de
Argenta Discovery 2009 Limited

REGISTRADO: 09/17/2010

PATENTE
REEL: 025005 FRAME: 0585

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 16, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON SEPTEMBER 17, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

P. R. GRANT
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED	08/26/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	GENENTECH, INC.
Street Address:	1 DNA Way
Internal Address:	Mail Stop 49
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CH $40.00 61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 650-467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 1
source=PR4337-1_Argenta_to_GNE_assignments#page1.tif

501294261

Docket No. PR4337-1

ASSIGNMENT

WHEREAS, ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED, a company registered in England with number 3671653, whose registered office and principal place of business is 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM195TR (hereinafter "ASSIGNOR") has full right, title, and interest in and to a new and useful invention in:

BENZOXAZEPIN P13K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed by them on May 3, 2010; and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNORS have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all Letters Patents to be granted and issued therefor or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

Said ASSIGNORS covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by said ASSIGNORS includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said ASSIGNORS in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said ASSIGNORS, their respective heirs, legal representatives and assigns.

Said ASSIGNORS hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF we undersign as follows;

Essex, United Kingdom

Dated: 26/8/10

Dr. John Montana
For and on behalf of
Argenta Discovery 2009 Limited

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-07-350
DE UN DÒCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
GENENTECH, INC.		09/23/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
Dirección:	Grenzacherstrasse 124	
Ciudad:	Basilea	
Estado/País	SUIZA	
Código Postal	4070	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61330685
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 3		
fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Argenta#página1.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Argenta#página2.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Argenta#página3.tif		

501313084

PATENTE

REEL 025102 FRAME: 0494

Caso No.: PR4337-1

Expediente No.: 26593

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Contrato de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010 por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud, llamada

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/330.685 como prioridad.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor del Cedente fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 17 de septiembre de 2010 por ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor de ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 24 de agosto de 2010 por Robert Heald, Mark Jones y Stephen Price.

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho para presentar la solicitud de patente correspondiente en todos los países del mundo con excepción de los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores traspasadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a

cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 23 de septiembre de 2010

GENENTECH, INC.
Por: (firma: ilegible)
Sean Johnston
Vicepresidente & Asesor Legal General

Basilea, Suiza
Fecha: 29 de septiembre de 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Por: (firma: llegible)	(firma: llegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

PARA SER NOTARIZADO

Legalización
El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma al respaldo de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), de
El señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza),
La señorita Denise Strebel, ciudadana y residente en Basilea (Suiza).
Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Basilea, Suiza, este día 30 (treinta) de septiembre de 2010 (dos mil diez).
Sello Notarial
BV 16/2010

(firma: llegible)

RECONOCIMIENTO

Estado de California

Condado de San Mateo

El 23 de septiembre de 2010, ante mí, Carolyn C. Caires, Notario Público, compareció personalmente Sean Johnston, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/~~elles~~ firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma (ilegible) (Sello)

Carolyn C. Caires
Nombramiento # 1762571
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 17 de septiembre de 2011

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Nombre del Signatario: Sean Johnston

Funcionario Corporativo -- Cargo(s): Vicepresidente y Asesor Legal General

El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

REGISTRADO: 10/06/2010

PATENTE

REEL 025102 FRAME: 0497

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON OCTOBER 6, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GENENTECH, INC.	09/23/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Street Address:	Grenzacherstrasse 124
City:	Basel
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	4070

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (650) 467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 3
source=PR4337-1_AssignmentII_Argenta#page1.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_Argenta#page2.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_Argenta#page3.tif

CH $40.00 61330685

Case No.: PR4337-1
Attorney Docket No.: 26593

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Adminstration Agreement hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

BENZOXAZEPIN PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. **61/330,685** (Docket No. **PR4337-1**) has been filed on **3 May 2010**

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. **61/330,685** as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was recorded with the United States Patent Office on **17 September 2010** by **ARGENTA DISCOVERY 2009 LIMITED**.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of **ARGENTA DISCOVERY LIMITED** was recorded with the United States Patent Office on **24 August 2010** by **Robert Heald, Mark Jones, and Stephen Price**.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: 23 September 2010

GENENTECH, INC.

By: Sean Johnston

Sean Johnston
Senior Vice President & General Counsel

Basel, Switzerland

Date: September 29, 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: _____

Antonio Natoli
Holder of procuraton

Denise Strebel
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature

of **F. Hoffmann-La Roche AG**, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 30th (thirtieth) day of September of 2010 (two thousand and ten).

BV 16/2010

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 23 September 2010 before me, Carolyn C. Caires, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Sean Johnston,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

CAROLYN C. CAIRES
Commission # 1762571
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2011

Signature Carolyn C. Caires (Seal)

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Sean Johnston
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President and General Counsel
Signer is representing: GENENTECH, INC.

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-06-07-349
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

17 de abril de 2012

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTO AL PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos
Departamento de Comercio

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(firma: ilegible)
W. MONTGOMERY
Funcionario que Certifica

TRASPASO DE PATENTE		
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1		
TIPO DE PRESENTACION NATURALEZA DEL TRASPASO	NUEVO TRASPASO TRASPASO	
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA		
Nombre		Fecha de Ejecución
GENENTECH, INC.		09/23/2010
DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
Dirección:	Grenzacherstrasse 124	
Ciudad:	Basilea	
Estado/País	SUIZA	
Código Postal	4070	
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1		
Tipo de Propiedad		Número
Número de Solicitud:		61330685
DATOS DE CORRESPONDENCIA		
Número Fax:	(650)952-9881	
La correspondencia se enviará vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.		
Teléfono:	(650) 467-4255	
Email:	ely@gene.com	
Nombre del Corresponsal:	Alex Andrus	
Línea Dirección 1:	1 DNA Way	
Línea Dirección 2:	Mail Stop 49	
Línea Dirección 4:	South San Francisco, CALIFORNIA 94080	
NUMERO EXPEDIENTE:		PR4337-1
NOMBRE DEL PRESENTADOR:		Alex Andrus
Total Anexos: 3		
fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Folkes#página1.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Folkes#página2.tif fuente= **PR4337-1**_TraspasoII_Folkes#página3.tif		

Caso No.: PR4337-1

Expediente No.: 26593

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Contrato de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010 por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud, llamada

COMPUESTOS DE BENZOXAZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA P13K Y METODOS DE USO

para la cual se presentó una solicitud provisional No. Serial 61/330.685 (Expediente No. PR4337-1) el 3 de mayo de 2010 por

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, con excepción de los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/330.685 como prioridad.

Respecto de la invención y de todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo en favor del Cedente fue registrado ante la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 17 de septiembre de 2010 por

Adrian Folkes

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho para presentar la solicitud de patente correspondiente en todos los países del mundo con excepción de los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores traspasadas por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a

cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 23 de septiembre de 2010

GENENTECH, INC.
Por: (firma: ilegible)
Sean Johnston
Vicepresidente & Asesor Legal General

Basilea, Suiza
Fecha: 29 de septiembre de 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Por: (firma: llegible)	(firma: llegible)
Antonio Natoli	Denise Strebel
Titular del poder	Mandatario

PARA SER NOTARIZADO

Legalización
El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma al respaldo de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), de
El señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza),
La señorita Denise Strebel, ciudadana y residente en Basilea (Suiza).
Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Basilea, Suiza, este día 30 (treinta) de septiembre de 2010 (dos mil diez).
Sello Notarial
BV 15/2010

(firma: llegible)

RECONOCIMIENTO

Estado de California

Condado de San Mateo

El 23 de septiembre de 2010, ante mí, Carolyn C. Caires, Notario Público, compareció personalmente Sean Johnston, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella~~/ellos~~ firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento. Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma (ilegible) (Sello)

Carolyn C. Caires
Nombramiento # 1762571
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 17 de septiembre de 2011

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Nombre del Signatario: Sean Johnston

Funcionario Corporativo – Cargo(s): Vicepresidente y Asesor Legal General

El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

REGISTRADO: 10/06/2010

PATENTE

REEL 025102 FRAME: 0471

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de junio de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A 7350580

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 17, 2012

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON OCTOBER 6, 2010.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
GENENTECH, INC.	09/23/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Street Address:	Grenzacherstrasse 124
City:	Basel
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	4070

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61330685

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (650)952-9881
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: (650) 467-4255
Email: ely@gene.com
Correspondent Name: Alex Andrus
Address Line 1: 1 DNA Way
Address Line 2: Mail Stop 49
Address Line 4: South San Francisco, CALIFORNIA 94080

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR4337-1
NAME OF SUBMITTER:	Alex Andrus

Total Attachments: 3
source=PR4337-1_AssignmentII_Folkes#page1.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_Folkes#page2.tif
source=PR4337-1_AssignmentII_Folkes#page3.tif

CH $40.00 61330685

501313077

Case No.: PR4337-1
Attorney Docket No.: 26593

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Adminstration Agreement hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

BENZOXAZEPIN PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

for which a provisional application Serial No. 61/330,685 (Docket No. PR4337-1) has been filed on 3 May 2010 by

Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley, Adrian Folkes, Robert Heald, Timothy Heffron, Mark Jones, Aleksandr Kolesnikov, Chudi Ndubaku, Alan G. Olivero, Stephen Price, Steven Staben, Lan Wang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. 61/330,685 as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was recorded with the United States Patent Office on **17 September 2010** by

Adrian Folkes

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any International treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

JAA

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: 23 September 2010

GENENTECH, INC.

By: Sean Johnston

Sean Johnston
Senior Vice President & General Counsel

Basel, Switzerland

Date: September 29, 2010

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: _____

Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature

of **F. Hoffmann-La Roche AG**, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 30th (thirtieth) day of September of 2010 (two thousand and ten).

STEFAN SCHÖNBERGER
BASLER NOTAR

BV 15/2010

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 23 September 2010 before me, Carolyn C. Caires, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Sean Johnston
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Carolyn C. Caires (Seal)

CAROLYN C. CAIRES
Commission # 1762571
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2011

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Sean Johnston
Corporate Officer - Title(s): Senior Vice President and General Counsel
Signer is representing: GENENTECH, INC.