



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 047**

51 Int. Cl.:

**C07D 253/10** (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01) **C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 491/056** (2006.01) **C07D 491/052** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06733153 .8**

96 Fecha de presentación : **31.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1866292**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54

Título: **Óxidos de 1,2,4-triazina tricíclicos y composiciones de los mismos para uso terapéutico en tratamientos del cáncer.**

30

Prioridad: **31.03.2005 NZ 539152**  
**22.09.2005 NZ 542556**

73

Titular/es: **AUCKLAND UNISERVICES LIMITED**  
**Level 10, 70 Symonds Street**  
**Auckland 1001, NZ**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.05.2011**

72

Inventor/es: **Hay, Michael, Patrick;**  
**Blaser, Adrian;**  
**Denny, William, Alexander;**  
**Hicks, Kevin, Owen;**  
**Lee, Ho, Huat;**  
**Pchalek, Karin;**  
**Pruijn, Frederik, Bastiaan;**  
**Siim, Bronwyn, Gae;**  
**Wilson, William, Robert y**  
**Yang, Shangjin**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.05.2011**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 358 047 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

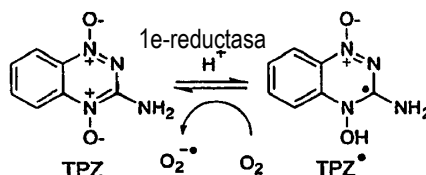
Óxidos de 1,2,4-triazina tricíclicos y composiciones de los mismos para uso terapéutico en tratamientos del cáncer.

### CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a nuevos 1,2,4-triazina-1-óxidos tricíclicos y nuevos 1,2,4-triazina-1,4-dióxidos tricíclicos y compuestos análogos afines, a su preparación, y a su utilización como fármacos selectivos de hipoxia y radiosensibilizadores para terapia del cáncer, sea solos o en combinación con radiación y/u otros fármacos anticáncer.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Las células hipóxicas en los tumores son resistentes a la radiación ionizante, y son una causa principal del fallo del tratamiento en la terapia de radiación (Movsas et al., Cancer 2000, 89, 218; Rudat et al., Radiother. Oncol. 2000, 56, 31). Se considera también que las células hipóxicas ponen en peligro la respuesta de los tumores sólidos a la quimioterapia citotóxica (Brown y Giaccia, Cancer Res. 1998, 58, 1408). El 1,2,4-benzotriazina-di-N-óxido tirapazamina (TPZ) es selectivamente tóxico para las células hipóxicas debido a su activa-  
15 ción metabólica para dar una especie citotóxica por reducción monoelectrónica (Baker et al., Cancer Res. 1988, 48, 5947; Laderoute et al., Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 1487; Brown, Br. J. Cancer 1993, 67, 1167). Como se muestra más adelante, el producto inicial de la reducción monoelectrónica TPZ' es reoxidado para dar el compuesto de partida por el dioxígeno, previniendo con ello la citotoxicidad en las células suficientemente oxigenadas:  
20

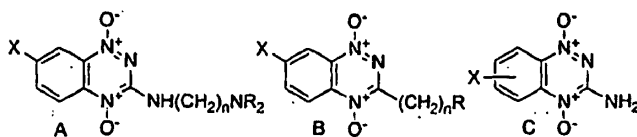


TPZ es por consiguiente de interés para la destrucción de las células hipóxicas en los tumores, mejorando con ello la respuesta global durante la terapia de radiación. TPZ tiene también potencial para combinación con la quimioterapia citotóxica estándar (Dorie y Brown,  
25 Cancer Res. 1993, 53, 4633; Langmuir et al., Cancer Res. 1994, 54, 2845; Dorie y Brown, Cancer Chemother. Pharmacol. 1997, 39, 361), con (al menos) dos mecanismos de sinergia terapéutica. El primer mecanismo es la destrucción de las células hipóxicas resistentes (análogo al mecanismo de interacción con la radioterapia), y el segundo es la interferencia con la reparación del deterioro del DNA inducido por la quimioterapia en las células hipóxi-  
30 cas, como se ha demostrado para el cisplatino (Kovacs et al., Br. J. Cancer 1999, 80, 1245; Peters et al., Cancer Res. 2001, 61, 5425).

TPZ ha demostrado ya actividad antitumoral importante en pruebas clínicas con humanos en fase inicial en combinación con radiación ionizante y/o quimioterapia con cisplatino (para revisión, véase Denny y Wilson, Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 9, 2889), y se

encuentra en curso una prueba multicentro en fase III de TPZ en combinación con cisplatino y radiación para tratamiento de tumores de cabeza y cuello (Rischin et al., J. Clin. Oncol. 2005, 23, 79-87). Si bien TPZ exhibe indicaciones prometedoras de actividad clínica, el mismo presenta también una toxicidad considerable, tal como neutropenia, trombocitopenia, náusea, vómitos, diarrea y calambres musculares. Estas limitaciones por toxicidad impiden la administración de dosis que son lo bastante altas o lo suficientemente altas para aprovechar plenamente la hipoxia durante el tratamiento del cáncer. Aunque los mecanismos de toxicidad de TPZ para los tejidos normales no están bien comprendidos, se considera que la toxicidad se debe al menos en parte a la existencia de ciclos rédox (Elwell et al., Biochem. Pharmacol. 1997, 54, 249; Wouters et al., Cancer Res. 2001, 61, 145), y se considera por tanto que es distinta del mecanismo de destrucción de las células hipóxicas.

Se han publicado únicamente estudios limitados de estructura-actividad sobre análogos de TPZ. Kelson et al (Anti-Cancer Drug Design 1998, 13, 575-592) describieron compuestos de tipo A, donde X era H o un grupo sustractor de electrones, n era 2 ó 3, y R era Me o Et. La principal conclusión de este documento fue que los compuestos con cadenas laterales dialquilaminoalquilo exhibían selectividad hipóxica reducida in vitro y actividad comparable pero no superior a TPZ in vivo. No existía relación clara alguna entre la capacidad de sustracción de electrones del sustituyente 7 en el anillo benzo y la actividad biológica. Hay y Denny (Tet. Lett. 2002, 43, 9569-9571) y Kelson et al (Anti-Cancer Drug Design 1998, 13, 575-592) describieron compuestos de tipo B, donde X es H o hidroxialquilo, n es 2 ó 3, y R es OH u OMe, pero no describieron actividad biológica alguna. Finalmente, Hay et al. (J. Med. Chem. 2003, 46, 169-182) demostraron, para compuestos de tipo C, donde X es NEt<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, OMe, Me, Cl, F, CF<sub>3</sub>, MeSO<sub>2</sub>, nBuSO<sub>2</sub>, y NO<sub>2</sub>, que la citotoxicidad en condiciones suficientemente oxigenadas en las células SCCVII in vitro estaba correlacionada con el potencial de reducción monoelectrónica [E(1)], pero no había una relación clara entre la citotoxicidad hipóxica in vitro y E(1). Adicionalmente, no había relación clara alguna entre la selectividad a la hipoxia y E(1), y ninguno de los compuestos presentados mejoraba la actividad in vitro comparado con TPZ.



En una proporción elevada, los esfuerzos anteriores para identificar análogos de TPZ con actividad terapéutica mejorada se han conc. en compuestos con potenciales de reducción mayores, con la esperanza de que dichos compuestos sean activados metabólicamente con mayor rapidez que TPZ en condiciones hipóxicas y tengan por tanto actividad mejorada contra las células hipóxicas en los tumores.

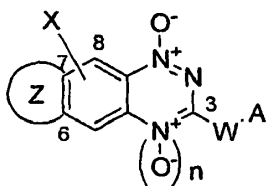
En la presente invención, los inventores han encontrado inesperadamente que ciertos compuestos tricíclicos de triazina de la invención tienen actividad contra las células tumorales hipóxicas in vivo a pesar de tener menores potenciales de reducción que los compuestos correspondientes de la bibliografía (Kelson et al., Anti-Cancer Drug Design 1998, 13, 575-592).

Es un objeto de la presente invención proporcionar una gama de nuevos 1,2,4-triazina-1-óxidos tricíclicos y nuevos 1,2,4-triazina-1,4-dióxidos tricíclicos y sus análogos afines, y proporcionan

su uso como potenciadores de la citotoxicidad de fármacos anticáncer y como radiosensibilizadores y como citotoxinas selectivas de hipoxia para terapia del cáncer en combinación con radiación y con otros agentes anticáncer, o para proporcionar al menos al público una elección útil.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en donde

$n = 0$  ó  $1$ ; y

cada X en uno o más de los carbonos 5-8 disponibles en el anillo benzo se selecciona independientemente de los grupos siguientes, H, halo, R, OH, OR, OC(O)H, OC(O)R, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR, OC(O)NRR, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR, NHC(O)H, NHC(O)R, NRC(O)R, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NRR, NRC(O)NHR, SH, SR, S(O)H, S(O)R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR, SO<sub>2</sub>NRR, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR, C(O)NRR, CONHSO<sub>2</sub>H, CONHSO<sub>2</sub>R, CONRSO<sub>2</sub>R, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>alquilamino cíclico, imidazolilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilpiperazinilo y morfolinilo;

en donde cada R se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo, un grupo C<sub>2-4</sub> alquenoilo, o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico;

en donde W representa NH, NMe, CH<sub>2</sub>, SO, SO<sub>2</sub>, u O; y

A representa H o un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquenoilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico opcionalmente sustituido en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>,

NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 5 cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>3</sup>, halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O)-R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>,  
 10 SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, y C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; o

A representa un grupo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene hasta 12 átomos de carbono, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de; halo, OH, OR<sup>3</sup>,  
 15 OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O)-R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo,  
 20 azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>3</sup>, halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O)-R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H,  
 25 S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; y cada grupo heteroarilo incluye uno o más heteroátomos en su sistema de anillos que se seleccionan cada uno independientemente de O, N o S;

en donde cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquenoil opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de: halo, OH, OR<sup>4</sup>,  
 30 OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, N<sup>+</sup>(-O)-R<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, SH, SR<sup>4</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>4</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>4</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,  
 35 C(O)NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo están sustituidos opcionalmente

te con uno o más grupos  $R^4$ , halo, OH,  $OR^4$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR^4$ ,  $OC(O)NR^4R^4$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^4)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $NR^4R^4$ ,  $N^+(-O^-)R^4R^4$ ,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)R^4$ ,  $NR^4C(O)R^4$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NR^4R^4$ ,  $NR^4C(O)NHR^4$ , SH,  $SR^4$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)R^4$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^4$ ,  $C(O)NR^4R^4$ ,  $CONHSO_2H$ ,  $C(O)NHSO_2R^4$  y  $C(O)NR^4SO_2R^4$ ; en donde cada  $R^4$  se selecciona independientemente de  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{2-4}$  alqueno, halo, OH,  $OC_{1-4}$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ , COCN o SH;

o en donde W y A representan juntos H o halo;

Z representa un sistema de anillos saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, condensado con el anillo benzo en las posiciones 6, 7 o las posiciones 7, 8;

en donde los uno o más sustituyentes opcionales del sistema de anillos se seleccionan cada uno independientemente de halo,  $R^5$ , OH,  $OR^5$ ,  $OC(O)R^5$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR^5$ ,  $OC(O)NR^5R^5$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $NR^5R^5$ ,  $N^+(-O^-)R^5R^5$ ,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)R^5$ ,  $NR^5C(O)R^5$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NR^5R^5$ ,  $NR^5C(O)NHR^5$ , SH,  $SR^5$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)R^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^5$ ,  $SO_2NR^5R^5$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^5$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)NR^5R^5$ ,  $C(O)NHSO_2H$ ,  $C(O)NHSO_2R^5$ ,  $C(O)NR^5SO_2R^5$ ,  $C_3-C_7$  alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos  $R^5$ , halo,  $R^5$ , OH,  $OR^5$ ,  $OC(O)R^5$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR^5$ ,  $OC(O)NR^5R^5$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $NR^5R^5$ ,  $N^+(-O^-)R^5R^5$ ,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)R^5$ ,  $NR^5C(O)R^5$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NR^5R^5$ ,  $NR^5C(O)NHR^5$ , SH,  $SR^5$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)R^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^5$ ,  $SO_2NR^5R^5$ ,  $(R^5)_3SiO$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^5$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)NR^5R^5$ ,  $C(O)NHSO_2H$ ,  $C(O)NHSO_2R^5$  y  $C(O)NR^5SO_2R^5$ , en donde cada  $R^5$  se selecciona independientemente de un grupo  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido o un grupo  $C_{2-6}$  alqueno opcionalmente sustituido o un grupo  $C_{3-7}$  alquilo cíclico opcionalmente sustituido y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de: halo,  $R^6$ , OH,  $OR^6$ ,  $OC(O)R^6$ ,  $OC(O)NHR^6$ ,  $OC(O)NR^6R^6$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $N^+(-O^-)R^6R^6$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHC(O)NR^6R^6$ ,  $NR^6C(O)NHR^6$ , SH,  $SR^6$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2NR^6R^6$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $C(O)NHSO_2R^6$ ,  $C(O)NR^6SO_2R^6$ ,  $C_3-C_7$  alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos  $R^6$ , halo, OH,  $OR^6$ ,  $OC(O)R^6$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR^6$ ,  $OC(O)NR^6R^6$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $N^+(-O^-)R^6R^6$ ,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NR^6R^6$ ,  $NR^6C(O)NHR^6$ , SH,  $SR^6$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2NR^6R^6$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $C(O)NHSO_2R^6$ ,  $C(O)NR^6SO_2R^6$ ,  $C_3-C_7$  alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos  $R^6$ , halo, OH,  $OR^6$ ,  $OC(O)R^6$ ,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NHR^6$ ,  $OC(O)NR^6R^6$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OP(O)(OR^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $N^+(-O^-)R^6R^6$ ,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)R^6$ ,  $NR^6C(O)R^6$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NR^6R^6$ ,  $NR^6C(O)NHR^6$ , SH,  $SR^6$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)R^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^6$ ,  $SO_2NR^6R^6$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2R$ , CHO,  $C(O)R^6$ ,

C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y C(O)NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en donde cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, halo, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H o SH; y

5 en donde el sistema de anillos de 4-8 miembros opcionalmente sustituido incluye uno o más átomos de carbono y/o uno o más restos del sistema de anillos seleccionados de O, NH, NR<sup>7</sup>, CONH, CONR<sup>7</sup>, NHCO, NR<sup>7</sup>CO, en donde cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C<sub>2-6</sub> alqueno opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de halo, R<sup>8</sup>, OH, OR<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, SH, SR<sup>8</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
10 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>8</sup>, halo, R<sup>8</sup>, OH, OR<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, SH, SR<sup>8</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; en donde cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C<sub>2-6</sub> alqueno opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de: halo, OH, OR<sup>9</sup>, OC(O)R<sup>9</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>9</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)NHR<sup>9</sup>, SH, SR<sup>9</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
25 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>9</sup>, halo, OH, OR<sup>9</sup>, OC(O)R<sup>9</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>9</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)NHR<sup>9</sup>, SH, SR<sup>9</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, y C(O)NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

en donde cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, halo, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H o SH.

Preferiblemente, cada X en el anillo benzo es H.

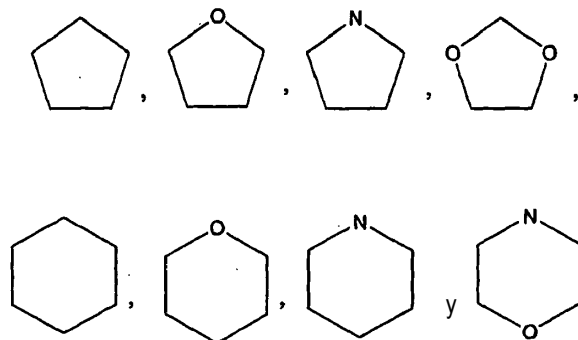
Preferiblemente, Z representa un sistema de anillos saturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido condensado al anillo benzo en las posiciones 6, 7 o las posiciones 7, 8; en donde los uno o más sustituyentes opcionales del sistema de anillos se seleccionan cada uno independientemente de halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(O C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)N (C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NC<sub>1-6</sub> alquilC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, SH, SC<sub>1-6</sub>alquilo, S(O)H, S(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, (C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>SiO, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>alquilo), C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidino; en donde cada uno de los sustituyentes están sustituidos opcionalmente con uno o más halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, OH, OC<sub>1-6</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillos opcionalmente sustituido incluye uno o más átomos de carbono y/o uno o más restos del sistema de anillos seleccionados de O, NH, N(C<sub>1-6</sub> alquilo), CONH, CON (C<sub>1-6</sub> alquilo), NHCO, N(C<sub>1-6</sub> alquil)CO, en donde cada C<sub>1-6</sub> alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(O C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, SH, S(C<sub>1-6</sub>alquilo), S(O)H, S(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidino; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidino.

Preferiblemente, Z representa un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de C<sub>1-6</sub> alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más OH; NH y N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, y en donde el anillo incluye opcionalmente uno o más restos O, NH o N(C<sub>1-6</sub> alquilo).

Más preferiblemente, Z representa un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, sustituido opcionalmente con CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, y en donde el anillo incluye opcionalmente uno o más restos O, NH o N(C<sub>1-6</sub> alquilo).

Preferiblemente, Z representa un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, y en donde el anillo de 5 ó 6 miembros se selecciona de los siguientes:





5

Preferiblemente, Z representa un anillo carbonado insustituido de 5 miembros.

Preferiblemente W representa -NH, o -CH<sub>2</sub>.

Preferiblemente A representa H o un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquenilo opcionalmente sustituido en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de halo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OC<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NR<sup>2</sup>C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidiniilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidiniilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OC<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1-8</sub>alquilo, NC<sub>1-6</sub>alquilC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NC<sub>1-6</sub>alquilC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo), CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>alquilo), y C(O)NC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo.

Preferiblemente A representa un grupo -C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>1-6</sub>alquilOH, -N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub>alquil)OC<sub>1-6</sub>alquilo, -C<sub>1-6</sub>alquilN(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>alquilN(C<sub>1-6</sub>alquil)C<sub>1-6</sub>alquilOC<sub>1-6</sub>alquilo, -C<sub>1-6</sub>alquilOC<sub>1-6</sub>alquilo, -C<sub>1-6</sub>alquilNazetidina, -C<sub>1-6</sub>alquilOP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>alquilNpirrolidina, -C<sub>1-6</sub>alquilNpiperidina, -C<sub>1-6</sub>alquilN(2,6-(diC<sub>1-6</sub>alquil)piperidina), -C<sub>1-6</sub>alquilNmorfolina, -C<sub>1-6</sub>alquilazepano, -C<sub>1-6</sub>alquilNoxazepina, C<sub>1-6</sub>alquilOC(O)C<sub>1-6</sub>alquilN(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alquilOC(O)C<sub>1-6</sub>alquil(NCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquil)C<sub>1-6</sub>alquilo, en donde los uno o más sustituyen-

tes se seleccionan cada uno independientemente de OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o CN.

Preferiblemente W y A representan juntos H, halo, H, halo, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NPr<sub>2</sub>, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazetidina-3-OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npirrolidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(2,6-diMepiperidina), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazetidina3-OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-3-OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-4-OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazepano, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Noxazepina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NazetidinaOMe -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(pirrolidina-3-CN), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-4-OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHN(Me)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH(NHCO<sub>2</sub>tBu)CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>.

Preferiblemente, W y A representan juntos halo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N morfolina, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

Preferiblemente, el compuesto se selecciona de uno o más de los siguientes: 8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dietil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dietil-*N*<sup>2</sup>-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina;  
*N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
*N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina;  
2-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol;  
2-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol;  
*N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina;

- $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dietil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dipropil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dipropil-1,2-  
 etanodiamina;
- 5  $N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2$ -(2-metoxietil)- $N^2$ -metil-1,2-  
 etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2$ -(2-metoxietil)- $N^2$ -metil-1,2-  
 etanodiamina;
- $N^1$ -(3-Metoxipropil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
 10 etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2$ -(3-metoxipropil)- $N^2$ -metil-  
 1,2-etanodiamina;
- $N$ -[2-(3-Metoxi-1-azetidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(3-Metoxi-1-azetidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 15 dióxido;  
 $N$ -[2-(1-Piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(1-Piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 $N$ -[2-(2,6-Dimetil-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(2,6-Dimetil-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 20 dióxido;  
 $N$ -[2-(3-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(3-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;  
 $N$ -[2-(4-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 25  $N$ -[2-(4-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;  
 $N$ -[2-(4-Morfolínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(4-Morfolínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 $N$ -[2-(1-Azepánil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 30  $N$ -[2-(1-Azepánil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 $N$ -[2-(1,4-Oxazepán-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[2-(1,4-Oxazepán-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol;  
 3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol;
- 35  $N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^3$ -(2-metoxietil)- $N^3$ -metil-1,3-  
 propanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^3$ -(2-metoxietil)- $N^3$ -metil-1,3-  
 propanodiamina;

- N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
dióxido;
- 1-3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil]-3-pirrolidina-  
5 carbonitrilo;  
1-3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil]-3-pirrolidina-  
carbonitrilo;
- N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
10 dióxido;
- N*-[3-(4-Morfolínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(4-Morfolínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
*N*-[4-(4-Morfolínil)butil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[4-(4-Morfolínil)bulil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 15 7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
3-Yodo-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 20 3-Alil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;  
3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;  
3-(3-(*Di-terc*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-(3-(*Di-terc*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 25 3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil-dihidrogenofosfato;  
3-[3-(4-Morfolínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-[3-(4-Morfolínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
*N,N*-Dimetil-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanamina;  
*N*-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil]-*N,N*-dimetilamina;
- 30 *N,N*-Bis(2-metoxietil)-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propan-  
amina;  
*N*-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil]-*N,N*-bis(2-metoxietil)-  
amina;
- 3-3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 35 3-3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
3-3-(1-Pirrolidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-3-(1-Pirrolidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
3-3-(1-Piperidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;

- 3-[3-(1-Piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 7-Metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-7-metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(7-metil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etano-  
 5 diamina;  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(7-metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
 etanodiamina;  
 7-Metil-*N*-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 7-Metil-*N*-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 10 dióxido;  
 3-Yodo-7-metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 3-(7-Metil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propanal;  
 7-Metil-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 7-Metil-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 15 3-(7-Metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;  
*N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1-óxido;  
 3-Cloro-*N,N*-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-amina-1-óxido;  
*N*<sup>3</sup>-Etil-*N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1-óxido;  
*N*<sup>3</sup>-Etil-*N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1,4-dióxido;  
 20 7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 (3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;  
 (3-Bromo-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;  
 [3-(Etilamino)-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il]metanol;  
 25 [3-(Etilamino)-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il]metanol;  
 7-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-  
 óxido;  
 7-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-iodo-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 7-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 30 (3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;  
 3-Alil-7-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 3-[7-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il]-  
 1-propanol;  
 7-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*-  
 35 [1,2,4]triazina-1-óxido;  
 {3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il}metanol;  
 {3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il}metanol;  
 (3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;

- 3-Etil-7-(4-morfolinilometil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 3-Etil-7-(4-morfolinilometil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 2-(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 2-(3-Yodo-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 5 3-Yodo-7-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno(5,6-*e*)[1,2,4]triazina-1-  
 óxido;  
 3-Etil-7-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 2-(3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 2-(3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 10 3-Etil-7-[2-(4-morfolinilo)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 3-Etil-7-[2-(4-morfolinilo)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 7,8,9,10-Tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 15  $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 6,7,8,9-Tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1$ -(1-Óxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 20  $N^1$ -(1,4-Dióxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 7,8,9,10-Tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 25 3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-  
 etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-  
 1,2-etanodiamina;  
 30 6,7-Dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 35  $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 3-Amino-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-ilamina;  
 3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;

- $N^1$ -(-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dietil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dietil-1,2-etanodiamina;  
5  $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido;  
3-Yodo-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-(1-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)propanal;  
3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
10 3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazina-1,4-dióxido;  
[1,3]Dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
15 9,10-Dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etano-  
diamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
20 diamina;  
7,8-Dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
25 diamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
7-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*f*]isoindol-3-ilamina;  
7-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*f*]isoindol-3-ilamina;  
30 7-Metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1-óxido;  
 $N$ -Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1,4-dióxido;  
3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1-óxido;  
35 3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1,4-dióxido;  
9-Metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido;  
3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido;

3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1,4-dióxido;  
3-(3-(4-(Dimetilamino)butanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
y  
3-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-  
5 *e*][1,2,4]triazina-1-óxido.

Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) es 3-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido o *N*-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triacin-3-amina-1,4-dióxido.

10 En un segundo aspecto, la invención proporciona un método de terapia para tratamiento de cánceres que incluye el paso de administrar un compuesto de Fórmula I como se define arriba en una cantidad terapéuticamente eficaz a células tumorales en un individuo.

Preferiblemente, las células tumorales se encuentran en un ambiente hipóxico.

Se prefiere que el método de terapia incluya adicionalmente el paso de administrar radioterapia a las células tumorales antes, durante o después de la administración del compuesto de Fórmula I como se define arriba a las células tumorales.  
15

Se prefiere que el método de terapia incluya adicionalmente el paso de administrar uno o más agentes quimioterapéuticos a las células tumorales antes, durante, o después de la administración del compuesto de Fórmula I como se define arriba a las células tumorales.

20 Si bien estos compuestos se utilizarán típicamente en la terapia del cáncer de individuos humanos, los mismos pueden utilizarse para direccionamiento a células tumorales en otros animales de sangre caliente tales como otros primates, animales de granja tales como ganado vacuno, animales para usos deportivos y mascotas tales como caballos, perros, y gatos.

25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz", debe entenderse como una cantidad de un compuesto de Fórmula I como se define arriba que es suficiente para exhibir beneficios en un paciente. La cantidad real, la tasa y la evolución temporal de la administración, dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se esté tratando. La prescripción del tratamiento está dentro de la responsabilidad de los especialistas generales y otros doctores en medicina.

30 Un ambiente hipóxico debe entenderse como un ambiente *in vitro* con una concentración de oxígeno menor que 10  $\mu$ M, o un ambiente *in vivo* que tiene una tensión de oxígeno menor que los tejidos normales.

35 Debe entenderse que el compuesto de Fórmula I puede administrarse solo o en combinación con otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos, especialmente radioterapia, sea simultánea o secuencialmente dependiendo de la condición a tratar.

Agentes quimioterapéuticos preferidos pueden seleccionarse de:

Cisplatino u otros derivados basados en platino,

Temozolomida u otros agentes de metilación del DNA,



Ciclofosfamida u otros agentes alquilantes del DNA,  
 Doxorubicina, mitoxantrona, camptotecina u otros inhibidores de las topoisomerasas, metotrexato, gemcitabina u otros antimetabolitos y  
 Docetaxel u otros taxanos.

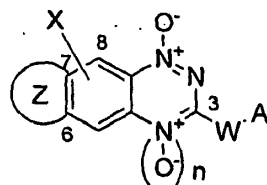
5 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

El excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizador farmacéuticamente aceptable debería ser no tóxico y no debería interferir con la eficacia del ingrediente activo. La  
 10 naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerán de la vía de administración, que puede ser oral o por inyección, tal como inyección cutánea, subcutánea, o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvo o líquido. Una tableta puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden generalmente un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral  
 15 o aceite sintético. Pueden incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido tal como gelatina.

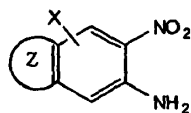
Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el ingrediente activo se encontrará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que está exenta de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Las personas con experiencia relevante en la técnica están perfectamente capacitadas para preparar soluciones adecuadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, o inyección de Ringer Lactada. En caso requerido pueden incluirse conservantes,  
 20 estabilizadores, tafones, antioxidantes y/u otros aditivos.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



Fórmula I

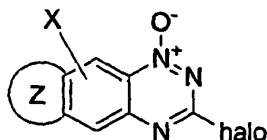
30 en donde n, X, Z, W y A son como se define arriba;  
 Incluyendo el método los pasos de hacer reaccionar un compuesto de nitroanilina de Fórmula II



## Fórmula II

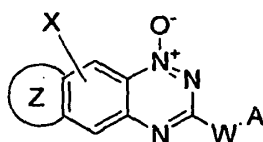
en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I, con cianamida, seguido por un paso de ciclación en condiciones básicas para dar un compuesto monóxido de Fórmula I donde n representa 0 y oxidación opcional del compuesto monóxido de Fórmula I para formar un compuesto dióxido de Fórmula I en donde n representa 1.

En una realización adicional, el método puede incluir los pasos de convertir un monóxido de Fórmula III



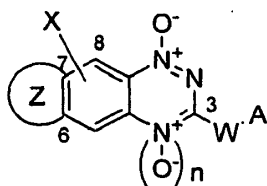
## Fórmula III

en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I; en un compuesto monóxido de Fórmula IV:



## Fórmula IV

en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula III y W y A son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I y representan juntos distinto de halo; y oxidar opcionalmente el compuesto monóxido resultante para formar un compuesto dióxido de Fórmula I:



## Fórmula I

donde n representa 1 y X, Z, W y A son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I.

En el método arriba definido, el halo de Fórmula III representa cloro, bromo o yodo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método de fabricación de un compuesto de Fórmula I como se define arriba que incluye el paso de hacer reaccionar un compuesto de nitroanilina de Fórmula II:



## Fórmula II

## Fórmula V

en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I, con hipoclorito de sodio en presencia de una base para formar un furoxano de Fórmula V en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I, y

5 hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con una cianamida sustituida para dar un compuesto dióxido de Fórmula I en donde n representa 1.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula I obtenido por los métodos definidos anteriormente.

10 En otro aspecto, se proporciona un método para mejorar la respuesta de los tumores a la radioterapia, que comprende los pasos de:

(a) administrar al individuo una composición farmacéutica en una cantidad suficiente para destruir o radiosensibilizar las células hipóxicas en los tumores, comprendiendo la composición un compuesto de Fórmula I como se define arriba y

15 (b) someter el tumor a radiación sea antes o después de la administración de dicha composición farmacéutica.

En otro aspecto, se proporciona el uso en la fabricación de un medicamento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define arriba para el tratamiento de las células tumorales en un individuo.

Preferiblemente, las células tumorales se encuentran en un ambiente hipóxico.

20 Debe reconocerse que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas enantioméricas o diastereoméricas diferentes. Debe entenderse que las formas enantioméricas o diastereoméricas se incluyen en los aspectos anteriores de la invención.

25 El término halo o grupo halógeno utilizado a lo largo de la memoria descriptiva debe considerarse con el significado de un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

30 Debe entenderse que donde variables de la Fórmula I a V como se definen arriba están sustituidas opcionalmente por uno o más grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidino, el enlace con la variable relevante puede tener lugar a través de uno cualquiera de los átomos de nitrógeno o carbono disponibles del anillo de estos grupos.

Debe entenderse que donde se hace referencia a lo largo de la memoria descriptiva a un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, estos grupos pueden ser no ramificados o ramificados. Por ejemplo, debe entenderse que la referencia a un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo incluiría un grupo terc-butilo, (Me)<sub>3</sub>C-.

35 El término sal farmacológicamente aceptable utilizado a lo largo de la memoria descriptiva debe contemplarse con el significado de cualquier sal derivada de ácido o de base, a partir de los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, isoetónico y análogos

y carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio, amoníaco, trietilamina, trietanolamina y análogos.

Aspectos adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente dada a modo de ejemplo únicamente y con referencia a los esquemas de síntesis y figuras que se acompañan, en los cuales:

La Figura 1 ilustra la actividad del compuesto **77** contra células hipóxicas en tumores HT29,

La Figura 2 ilustra a modo de gráfica la actividad de una dosis sope (0,75 x MTD) de TPZ y los compuestos **61** y **77** contra las células hipóxicas en tres modelos de aloinjerto de tumor humano: HT29, carcinoma de colon humano; SiHa, carcinoma cervical humano; H460, carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

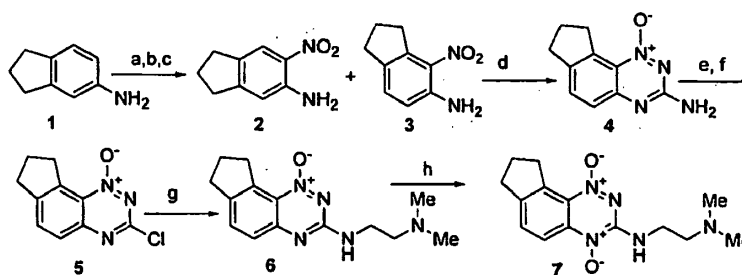
La Figura 3 ilustra a modo de gráfica la actividad de TPZ y compuesto **77** en dosis fraccionadas contra células hipóxicas en tres modelos de aloinjerto de tumor humano: H460, carcinoma de pulmón de células no pequeñas; HT29, carcinoma de colon humano; SiHa, carcinoma cervical humano. Los fármacos (1,0 x MTD fraccionada) se administraron 30 min antes de cada una de 8 dosis de 2,5 Gy de radiación.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

##### Métodos para preparación de los compuestos de Fórmula I de la invención

La acetilación de 5-aminoindano (**1**) seguido por nitración, separación de las acetanilidas e hidrólisis dio las nitroanilinas **2** y **3** (Esquema 1). El tratamiento de la nitroanilina **3** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **4**. La diazotación y la cloración de **4** dieron el cloruro **5**. La reacción del cloruro **5** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **6**, que se oxidó selectivamente a-1,4-dióxido **7** utilizando la sal trifluoroacetato de la amina alifática como un grupo protector.

##### Esquema 1



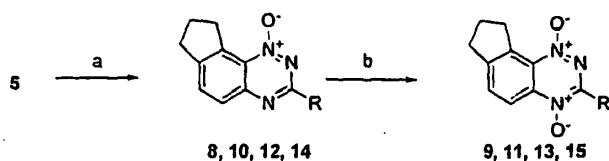
Reactivos:

- a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;
- b)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_4$ ;
- c)  $\text{HCl}$  5 M;
- d)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ; a continuación  $\text{NaOH}$ ;

- e)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 f)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 g)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME;  
 h)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

5 Análogamente, la reacción de **5** con una diversidad de aminas dio los 1-óxidos **8**, **10**, **12** y **14**, que se oxidaron para dar los-1,4-dióxidos **9**, **11**, **13**, y **15** correspondientes (Esquema 2):

**Esquema 2**



10

Reactivos:

- a) amina, DME;  
 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

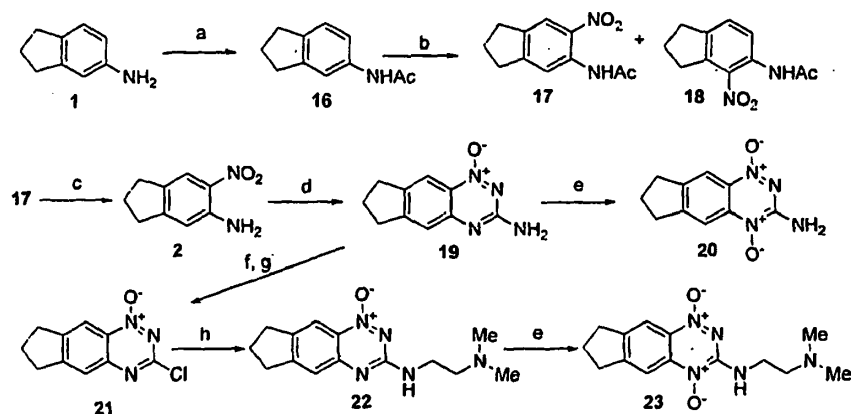
Reactivo	1-óxido	1,4-dióxido	R =
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$	<b>8</b>	<b>9</b>	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NPr}_2$	<b>10</b>	<b>11</b>	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NPr}_2$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Npiperidina}$	<b>12</b>	<b>13</b>	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Npiperidina}$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Nmorfolina}$	<b>14</b>	<b>15</b>	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Nmorfolina}$

15

En una preparación alternativa de la nitroanilina **2**, la acetilación de 5-aminoindano (**1**) dio la acetamida **16** (Esquema 3). La nitración de la acetamida **16** con ácido nítrico o en ácido acético dio predominantemente la 6-nitroacetanilida **17** con cantidades menores de 4-nitroacetanilida **18**. La hidrólisis de la nitroacetanilida **17** con HCl conc. en EtOH dio la nitroanilina **2**. El tratamiento de la nitroanilina **2** con cianamida en condiciones ácidas, seguido por ciclación en condiciones básicas dio el 1-óxido **19**. La oxidación del 1-óxido **19** dio el-1,4-dióxido **20**. La diazotación y cloración del 1-óxido **19** dio el cloruro **21**. La reacción del cloruro **21** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **22** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **23**.

25

**Esquema 3**

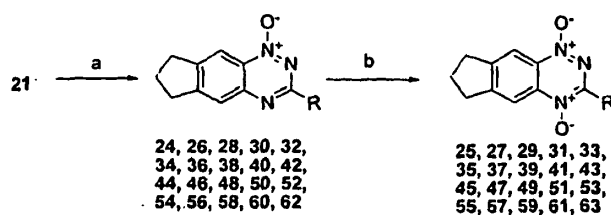


Reactivos:

- 5 a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;  
 b)  $\text{HNO}_3$  conc., HOAc;  
 c) HCl conc., EtOH;  
 d)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 e)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM;  
 10 f)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 g)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 h)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME.

Análogamente, la reacción **21** con una diversidad de aminas dio los 1-óxidos **24**, **26**, **28**, **30**, **32**, **34**, **36**, **38**, **40**, **42**, **44**, **46**, **48**, **50**, **52**, **54**, **56**, **58**, **60**, y **62** que se oxidaron para dar los 1,4-dióxidos correspondientes **25**, **27**, **29**, **31**, **33**, **35**, **37**, **39**, **41**, **43**, **45**, **47**, **49**, **51**, **53**, **55**, **57**, **59**, **61**, y **63** (Esquema 4).

Esquema 4



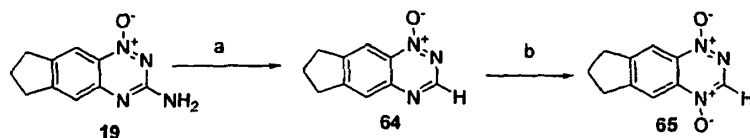
Reactivos:

- 20 a) amina, DME; o amina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DME;  
 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

Reactivo	1- óxido	1,4- dióxido	R =
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	25	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	26	27	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub>	28	29	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	30	31	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	32	33	- NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nazetidina-3-OMe	34	35	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nazetidina-3-OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina	36	37	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N-(2,6-diMepiperidina)	38	39	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N-(2,6-diMepiperidina)
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-3-OMe	40	41	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-3- OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-4-OMe	42	43	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-4-OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina	44	45	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nazepano	46	47	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nazepano
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Noxazepina	48	49	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Noxazepina
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	50	51	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	52	53	- NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NazetidinaOMe	54	55	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NazetidinaOMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(pirrolidina-3-CN)	56	57	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(pirrolidina-3-CN)
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-4-OMe	58	59	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Npiperidina-4- OMe
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina	60	61	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina	62	63	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Nmorfolina

La reacción de la amina **19** con nitrito de *terc*-butilo en DMF dio el 1-óxido **64**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **65** (Esquema 5).

#### Esquema 5



Reactivos:

a) nitrito de *tert*-butilo, DMF;

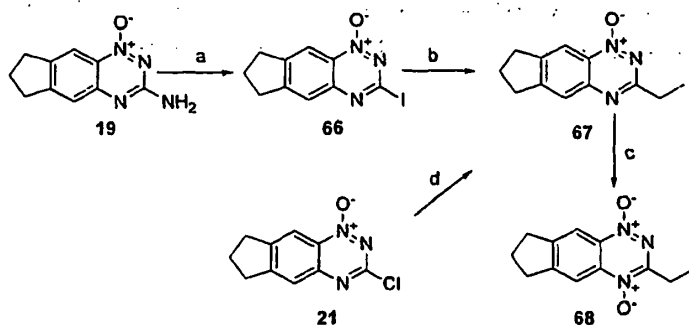
5

b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ , DCM.

La diazotación de la amina **19** en presencia de yodo y yoduro de cobre dio el yoduro **66** (Esquema 6). La reacción de Negishi del yoduro **66** con bromuro de etil-magnesio dio 3-etil-1-óxido **67** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **68**. Alternativamente, el acoplamiento de Stille del cloruro **21** con tetraetilestaño dio **67**.

10

### Esquema 6



Reactivos:

a) *tert*-BuNO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, CuI, THF;

15

b) EtMgBr, ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF;

c)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ , DCM,

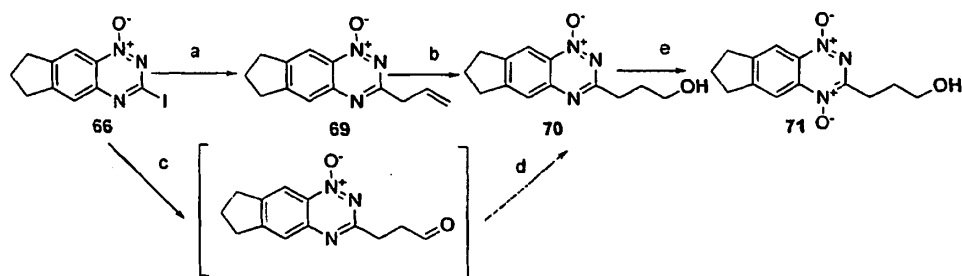
d) Et<sub>4</sub>Sn, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, THF.

El acoplamiento de Stille del yoduro **66** con aliltributilestaño dio el alqueno **69** que se sometió a hidrobioración para dar el alcohol **70** (Esquema 7). Alternativamente, la reacción del yoduro **66** con alcohol alílico utilizando condiciones de Heck, seguido por reducción del aldehído intermedio dio el alcohol **70**. La oxidación del alcohol **70** dio el-1,4-dióxido **71**.

20

### Esquema 7



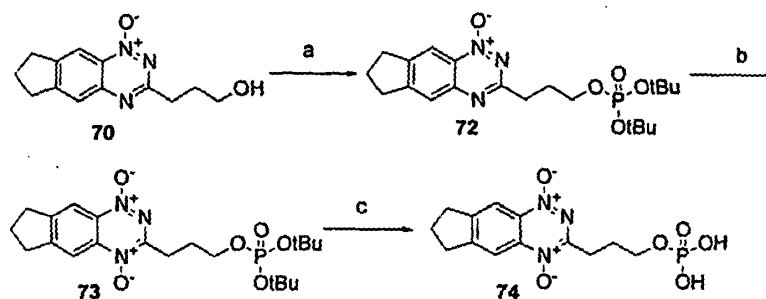


Reactivos:

- 5 a)  $\text{AlI}_3\text{SnBu}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF;  
 b) 9-BBN, THF; NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ;  
 c) Alcohol alílico,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{nBu}_4\text{NCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , MeCN;  
 d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $-40^\circ\text{C}$   
 e)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ , OCM.

10 La reacción del alcohol **70** con dietilfosforamidito de di-*tert*-butilo en presencia de tetrazol con oxidación subsiguiente del fosfito intermedio dio el éster fosfato **72** (Esquema 8). La oxidación del éster **72** dio el-1,4-dióxido **73**, que se desprotegió para dar el fosfato **74**.

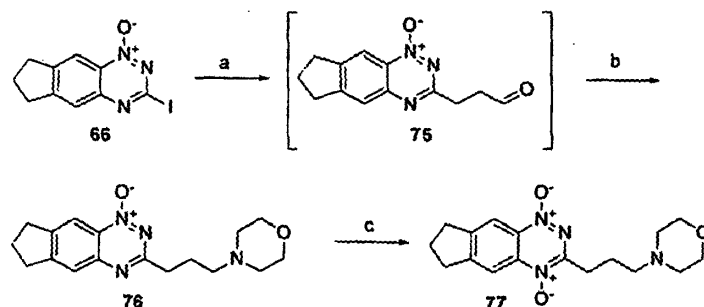
#### Esquema 8



- 15 Reactivos:  
 a) Dietilfosforamidito de di-*tert*-butilo, tetrazol, THF, y luego MCPBA;  
 b) MCPBA,  $\text{NaHCO}_3$ , DCM;  
 c)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

20 La reacción de Heck del yoduro **66** con alcohol alílico dio el aldehído inestable **75** que se convirtió en el 1-óxido **76** por amidación reductora con morfolina y cianoborohidruro de sodio (Esquema 9). La oxidación del 1-óxido **76** con ácido trifluoroperacético dio el-1,4-dióxido **77**.

#### Esquema 9

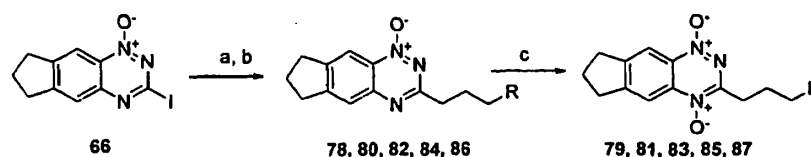


Reactivos:

- 5 a) alcohol alílico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, nBu<sub>4</sub>NBr, NaHCO<sub>3</sub>, DMF;  
 b) morfolina, NaBH<sub>3</sub>CN, EtOH; luego HOAc;  
 c) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

Una secuencia similar de reacciones convirtió **66** en los 1-óxidos **78**, **82**, **82**, **84** y **86**, que se oxidaron para dar los-1,4-dióxidos correspondientes **79**, **81**, **83**, **85**, y **87** (Esquema 10).

10 **Esquema 10**



Reactivos:

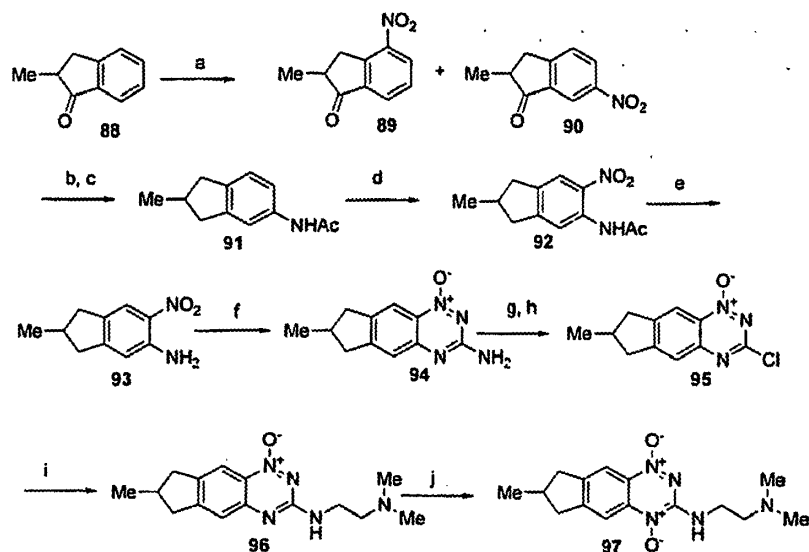
- 15 a) alcohol alílico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, nBu<sub>4</sub>NBr, NaHCO<sub>3</sub>, DMF;  
 b) amina, NaBH<sub>3</sub>CN, EtOH; luego HOAc;  
 c) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

Reactivo	1-óxido	1,4-dióxido	R =
HNMe <sub>2</sub>	<b>78</b>	<b>79</b>	-NMe <sub>2</sub>
HN(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>	<b>80</b>	<b>81</b>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>
Azetidina-3-OMe	<b>82</b>	<b>83</b>	-Nazetidina-3-OMe
Pirrolidina	<b>84</b>	<b>85</b>	-Npirrolidina
Piperidina	<b>86</b>	<b>87</b>	-Npiperidina

La nitración de 2-metil-1-indanona (**88**) dio una mezcla de nitroindanonas **89** y **90** (Esquema 11). La reducción de la nitroindanona **90** y acetilación dieron la acetamida **91** que

se nitró para dar nitroacetamida **92**. La hidrólisis de **92** dio la nitroanilina **93**. El tratamiento de la nitroanilina **93** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio el 1-óxido **94**. La diazotación y cloración del 1-óxido **94** dieron el cloruro **95**. La reacción del cloruro **95** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **96** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **97**.

### Esquema 11

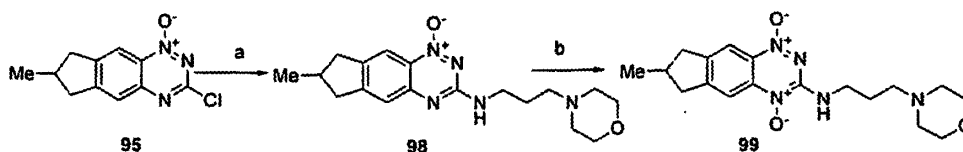


10 Reactivos:

- a) HNO<sub>3</sub> fumante;
- b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, HCl acuoso;
- c) Ac<sub>2</sub>O, dioxano;
- d) HNO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H;
- 15 e) HCl conc., EtOH;
- f) NH<sub>2</sub>CN, HCl; luego NaOH;
- g) NaNO<sub>2</sub>, TFA;
- h) POCl<sub>3</sub>, DMF;
- i) NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, DME;
- 20 j) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H, DCM.

Análogamente, la reacción del cloruro **95** con 3-(4-morfolinil)propilamina dio el 1-óxido **98** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **99** (Esquema 12).

### Esquema 12

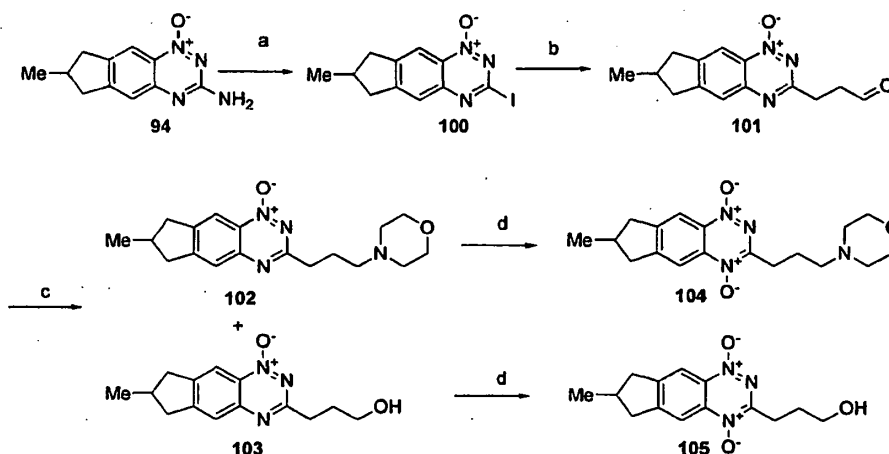


Reactivos:

- 5 a)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DME;  
 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La diazotación de la amina **94** en presencia de diyodometano dio el yoduro **100** (Esquema 13). El acoplamiento de Heck del yoduro **100** con alcohol alílico dio el aldehído inestable **101** que se sometió a aminación reductora con morfolina para dar el 1-óxido **102**. El alcohol **103** se aisló también a partir de la mixtura de reacción. La oxidación de los 1-óxidos **102** y **103** dio los-1,4-dióxidos **104** y **105**, respectivamente.

### Esquema 13



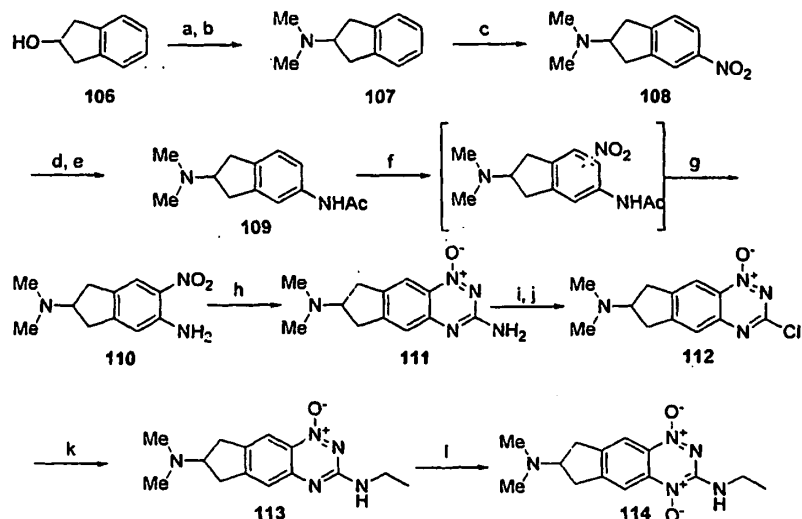
Reactivos:

- 15 a)  $t\text{BuNO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CuI}$ , THF;  
 b) Alcohol alílico,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , DMF;  
 c) Morfolina,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , EtOH; luego HOAc;  
 d)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La mesilación de 2-indanol (**106**) y el desplazamiento del mesilato con metilamina dio la indanamina **107** (Esquema 14). La nitración de la indanamina **107** con ácido nítrico en ácido trifluoroacético dio predominantemente la 5-nitroindanamina **108** que se redujo por hidrogenación catalítica y acetilación subsiguiente para dar la acetamida **109**. La nitración de la acetamida **109** con ácido nítrico en ácido trifluoroacético dio una mixtura 6:1 de isómeros de 6-nitro:4-nitroacetamida que se hidrolizó con HCl etanólico y se recristalizó para dar la 6-nitro-5-anilina **110** pura. El tratamiento de la nitroanilina **110** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **111**. La diazotación y

cloración de **111** dieron el cloruro **112**. La reacción del cloruro **112** con etilamina acuosa dio el 1-óxido **113**, que se oxidó para dar el 1,4-dióxido **114**.

Esquema 14



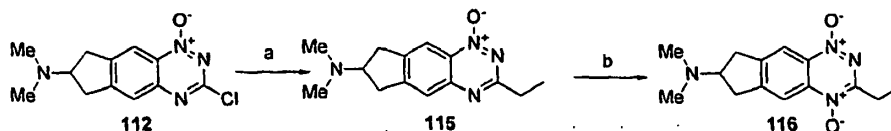
5 Reactivos:

- a) MsCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM;
- b)  $\text{HNMe}_2$  acuosa, DMF;
- c)  $\text{HNO}_3$  conc.,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ;
- d)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH;
- 10 e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;
- f)  $\text{HNO}_3$  conc.,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ;
- g)  $\text{HCl}$  conc., EtOH;
- h)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;
- i)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;
- 15 j)  $\text{POCl}_3$ , DMF;
- k)  $\text{EtNH}_2$  acuosa, DME;
- l)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ , DCM.

El acoplamiento de Stille del cloruro **112** con tetraetilestaño dio el 1-óxido **115**, que se oxidó para dar el 1,4-dióxido **116** (Esquema 15).

20

Esquema 15



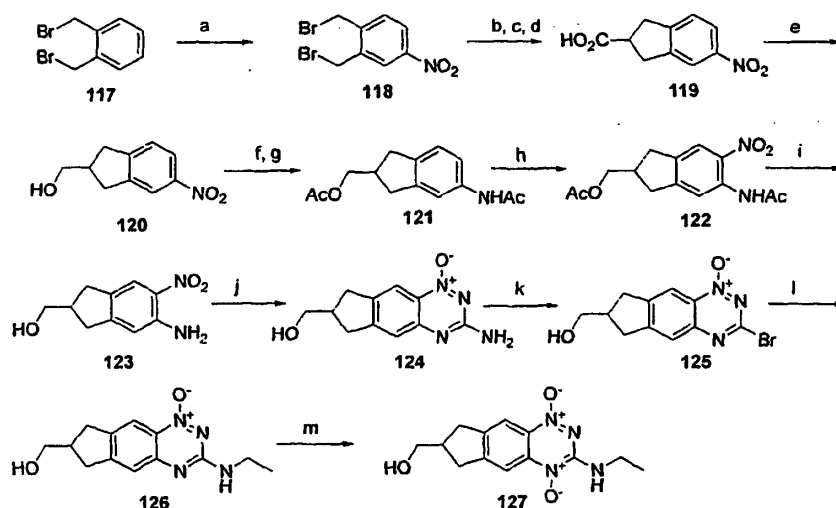
Reactivos:

- a)  $\text{Et}_4\text{Sn}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DME;

b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La nitración de 1,2-bis(bromometil)benceno (**117**) dio 4-nitrobenceno **118** (Esquema 16). La condensación de **118** con malonato de dietilo dio el ácido **119**, que se redujo al alcohol **120** con diborano. La hidrogenación catalítica de **120** seguido por acetilación con anhídrido acético dio la acetamida **121**. La nitración de la acetamida **121** dio el 5-nitroisómero **122** que se hidrolizó en condiciones ácidas para dar la nitroanilina **123**. El tratamiento de la nitroanilina **123** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amida **124**. La diazotación y bromación de **124** dieron el bromuro **125**. La reacción del bromuro **125** con etilamina acuosa dio el 1-óxido **126** que se oxidó para dar el 1,4-dióxido **127**.

Esquema 16



15 Reactivos:

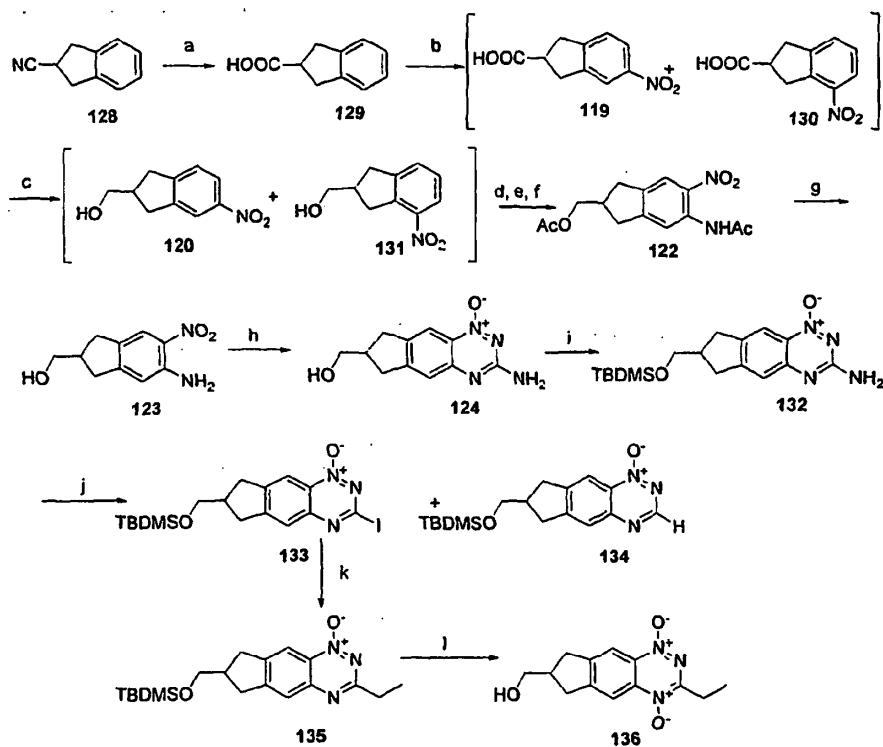
- a)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;
- b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ;
- c) 2 M  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ; luego  $\text{HCl}$  1 M;
- d) Reflujo, xileno;
- e)  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ ,  $\text{THF}$ ;
- f)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ ;
- g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM;
- h)  $\text{HNO}_3$  conc.,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ;
- i)  $\text{HCl}$  5 M,  $\text{MeOH}$ ;
- j)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ; luego  $\text{NaOH}$ ;
- k)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{DMF}$ ;
- l)  $\text{EtNH}_2$  acuosa, DME;

25

m)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

La hidrólisis de 2-indanocarbonitrilo (**128**) (G.M. Ksander et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 4677-4687) dio el ácido **129** (Esquema 17). La nitración del ácido **129** dio una mezcla de nitroindanos **119** y **130**, que se redujo a una mezcla de alcoholes **120** y **131** utilizando diborano. La hidrogenación de la mezcla **120** y **131** seguido por acetilación con anhídrido acético y nitración subsiguiente dio la acetamida **122**. La hidrólisis de la acetamida **122** en condiciones ácidas dio la nitroanilina **123**. El tratamiento de la nitroanilina **123** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **124**. La protección de **124** como el sililéter **132** y la diazotación en presencia de diyodometano y CuI dio predominantemente el yoduro **133** y cantidades menores del producto desaminado **134**. El acoplamiento de Stille del yoduro **133** con tetraetilestaño dio el 1-óxido **135**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **136**.

Esquema 17



15

Reactivos:

- a) HCl conc., dioxano;
  - b)  $\text{HNO}_3$  conc.,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ;
  - c)  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ , THF;
  - d)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH;
  - e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM;
  - f)  $\text{HNO}_3$  conc.,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ;
- 20

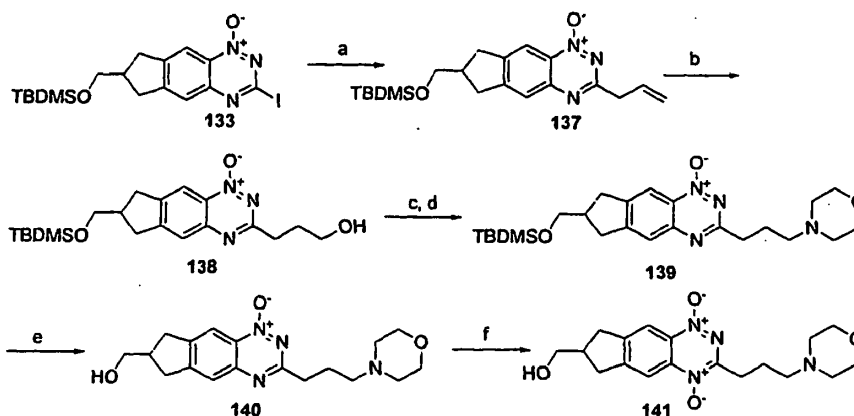
- g) HCl 5 M, MeOH;  
 h)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 i) TBDMSCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DMF;  
 j) *tert*-BuNO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, CuI, THF;  
 k) Et<sub>4</sub>Sn, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME;  
 l) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

5

El acoplamiento de Stille del yoduro **133** con alitributilestaño dio el alqueno **137**, que se sometió a hidroborcación con 9-BBN para dar el alcohol **138** (Esquema 18). La mesilación y el desplazamiento del alcohol **138** con morfolina dieron el 1-óxido **139** que se desprotegió para dar el alcohol **140** y se oxidó para dar el 1,4-dióxido **141**.

10

### Esquema 18



Reactivos:

15

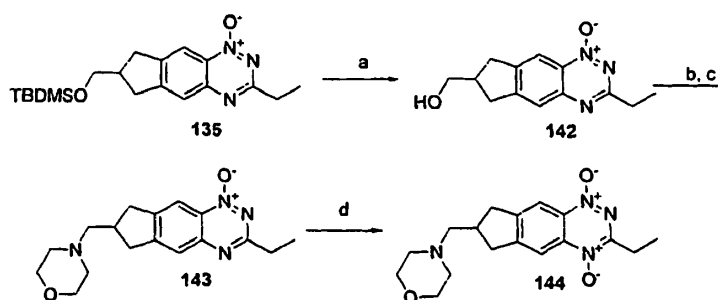
- a)  $\text{AlilBu}_3\text{Sn}$ , Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME;  
 b) 9-BBN, THF, NaOAc 3M, 70% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;  
 c) MsCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM;  
 d) Morfolina;  
 e) HCl 1 M, MeOH;  
 f) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

20

La hidrólisis del sililéter **135** dio el alcohol **142** (Esquema 19). La mesilación del alcohol **142** y el desplazamiento con morfolina dieron el 1-óxido **143**, que se oxidó para dar el 1,4-dióxido **144**.

### Esquema 19



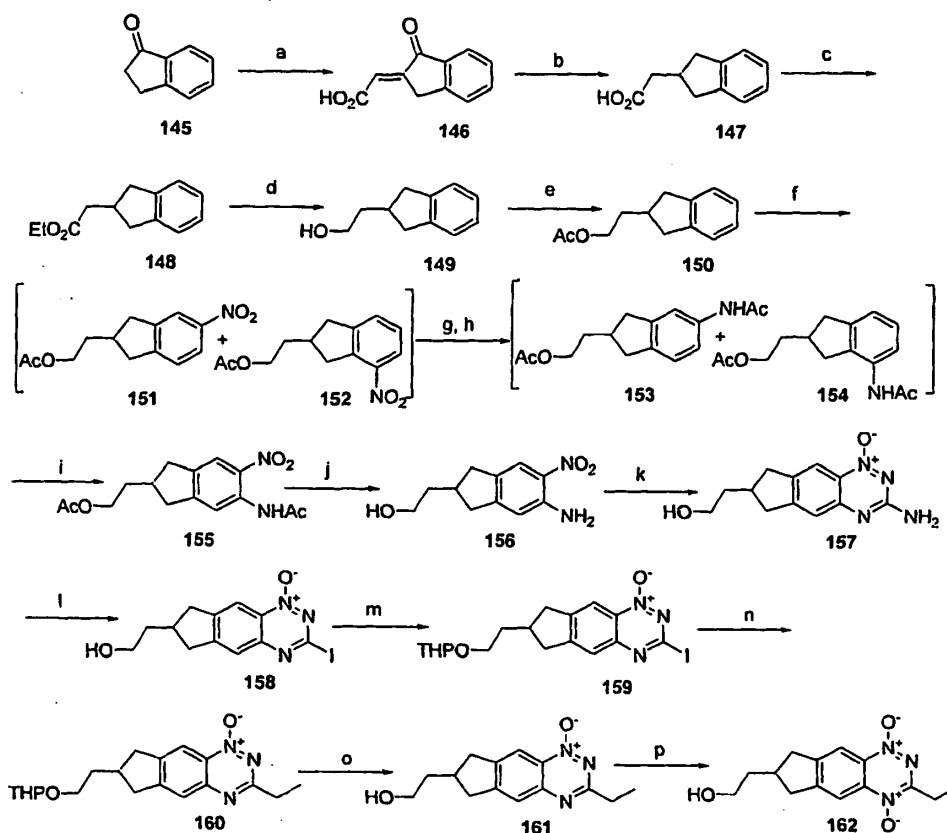


Reactivos:

- 5 a) HCl 1 M, MeOH;  
 b) MsCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM;  
 c) Morfolina;  
 d)  $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La condensación de 1-indanona (**145**) con ácido glioxílico dio el ácido insaturado **146** que se redujo por hidrogenación catalítica al ácido indano-acético **147** (Esquema 20) (Nagasaki, et al., *Patente Japonesa 4338358*, 1992). La esterificación del ácido **147** dio el éster **148** que se redujo al alcohol **149** con  $\text{LiAlH}_4$ . La acetilación del alcohol **149** dio el acetato **150** que se nitró para dar una mixtura inseparable de nitroindanos **151** y **152**. La mixtura se redujo por hidrogenación catalítica y se acetiló con anhídrido acético para dar una mixtura de acetanilidas **153** y **154**. La mixtura de **153** y **154** se nitró con  $\text{HNO}_3$  conc. en ácido trifluoroacético y se aisló un solo isómero, nitroacetanilida **155**, por ciclación. La hidrólisis de la nitroacetanilida **155** dio la nitroanilina **156**. El tratamiento de la nitroanilina **156** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **157**. La diazotación de la amina **157** en presencia de yodo y  $\text{CuI}$  dio el yoduro **158** que se protegió como el tetrahidropiranyl-éter **159**. El acoplamiento de Stille del yoduro **159** con tetraetilestano dio el 1-óxido **160**, que se desprotegió para dar el alcohol **161** y se oxidó luego para dar el-1,4-dióxido **162**.

### Esquema 20

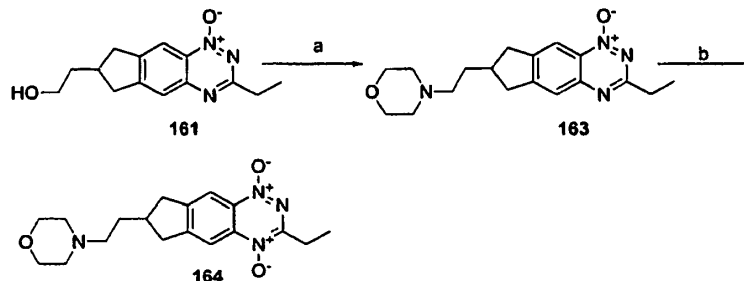


Reactivos:

- a) ácido glioxílico acuoso, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.;
- b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, dioxano;
- 5 c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., EtOH;
- d) LiAlH<sub>4</sub>, THF;
- e) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, DCM;
- f) Ac<sub>2</sub>O, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, DCM;
- g) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH;
- 10 h) Ac<sub>2</sub>O, dioxano;
- i) HNO<sub>3</sub> conc., CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H;
- j) HCl 5 M, MeOH;
- k) NH<sub>2</sub>CN, HCl; luego NaOH;
- l) *tert*-BuNO<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, CuI, THF;
- 15 m) Dihidropirano, PPTS, DCM;
- n) Et<sub>4</sub>Sn, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME;
- o) MeSO<sub>3</sub>H, MeOH;
- p) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM

La mesilación del alcohol **161** y el desplazamiento con morfolina dieron el 1-óxido **163** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **164** (Esquema 21).

Esquema 21



5

Reactivos:

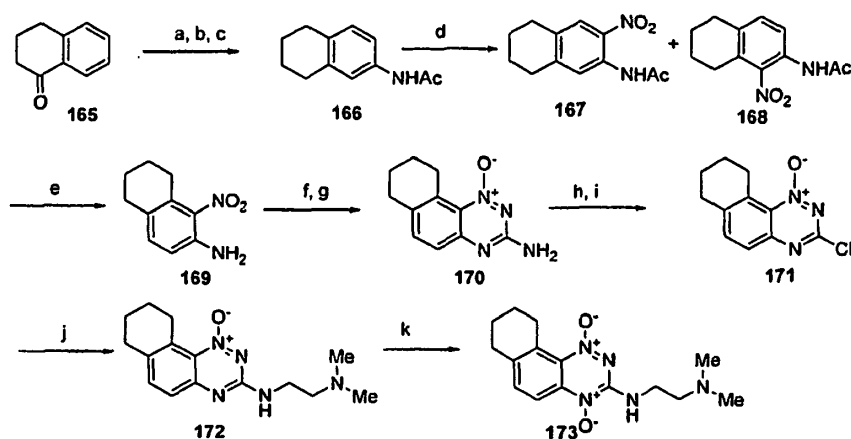
- a) MsCl, NEt<sub>3</sub>, DCM;
- b) morfolina;
- c) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

10

La nitración de 1-tetralona (**165**) seguido por reducción y acetilación dio la acetamida **166** (Esquema 22). La nitración ulterior dio una mezcla de isómeros que incluían **167** y **168**. La hidrólisis de **168** dio la nitroanilina **169**, que se trató con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas para dar la amina **170**. La diazotación y cloración de **170** dio el cloruro **171**. La reacción del cloruro **171** con *N,N*-dimetiletenodiamina dio el 1-óxido **172** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **173**.

15

Esquema 22



Reactivos:

20

- a) KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.;
- b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, EtOAc, HCl;
- c) Ac<sub>2</sub>O, dioxano;
- d) KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.;

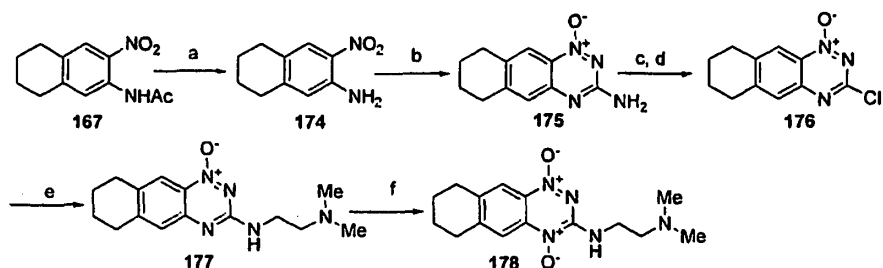
- e) HCl 6 M;  
 f)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl;  
 g) NaOH;  
 h)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 i)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 j)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME;  
 k)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

5

La desprotección de la acetamida **167** en condiciones ácidas dio la nitroanilina **174** (Esquema 23). El tratamiento de la nitroanilina **174** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio el 1-óxido **175**. La diazotación y cloración de **175** dio el cloruro **176**. La reacción del cloruro **176** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **177** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **178**.

10

### Esquema 23



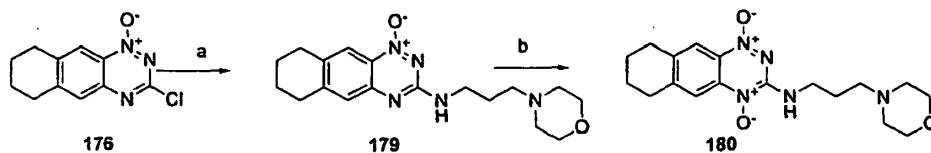
15 Reactivos:

- a) HCl;  
 b)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 c)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 d)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 e)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME;  
 f)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

20

Análogamente, la reacción del cloruro **176** con 3-(4-morfolinil)propilamina dio el 1-óxido **179** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **180** (Esquema 24).

### Esquema 24



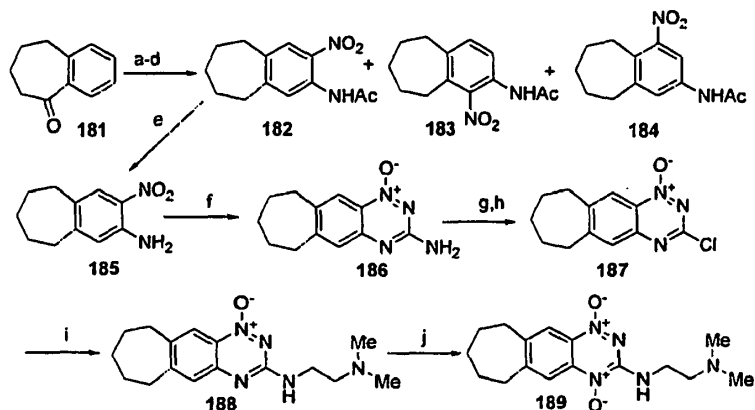
25

Reactivos:

- a)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DME;  
 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La nitración de 1-benzosuberona (**181**) seguido por reducción y acetilación dio una acetamida que se nitró ulteriormente para dar las nitroacetanilidas **182-184** (Esquema 25). La hidrólisis de la acetanilida **182** dio la nitroanilina **185**. El tratamiento de la nitroanilina **185** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **186**. La diazotación y cloración **186** dio el cloruro **187**. La reacción del cloruro **187** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **188**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **189**.

### Esquema 25

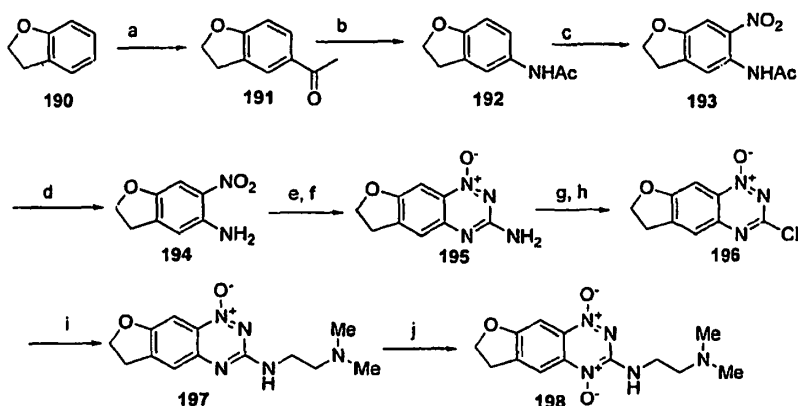


Reactivos:

- 10 a)  $\text{HNO}_3$  fumante,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH/EtOAc;  
 c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;  
 d)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 e) HCl 5 M;  
 15 f)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 g)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 h)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 i)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME;  
 j)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

20 La acilación Friedel-Crafts de 2,3-dihidrobenzofurano (**190**) dio la cetona **191** que se convirtió en la oxima y se sometió a transposición de Beckmann para dar la acetamida **192** (Esquema 26). La nitración de la acetamida **192** dio la nitroacetamida **193**, que se hidrolizó para dar la nitroanilina **194**. El tratamiento de la nitroanilina **194** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **195**. La diazotación y cloración de **195** dio el cloruro **196**. La reacción del cloruro **196** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **197**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **198**.

### Esquema 26

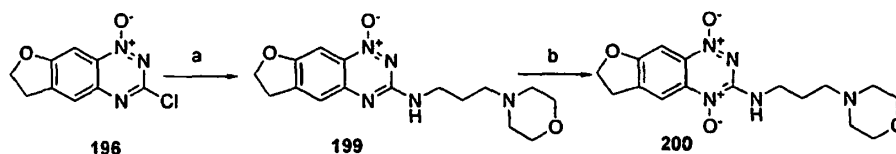


Reactivos:

- a)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AcCl}$ ,  $\text{DCM}$ ;  
 b)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina,  $\text{MeOH}$ ; luego  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{HCl}$ ;  
 5 c)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 d)  $\text{HCl}$  5 M;  
 e)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ;  
 f)  $\text{NaOH}$ ;  
 g)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{TFA}$ ;  
 10 h)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{DMF}$ ;  
 i)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{DME}$ ;  
 j)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

Análogamente, la reacción del cloruro **196** con 3-(4-morfolinil)propilamina dio el 1-óxido **199**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **200** (Esquema 27).

15 **Esquema 27**



Reactivos:

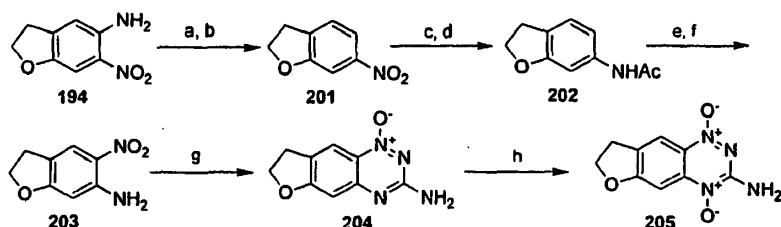
- a)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina,  $\text{DME}$ ;  
 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

20 La preparación de 5-nitro-6-aminodihydrobenzofurano (**203**) se realizó utilizando el método de Schroeder et al., (Schroeder E. et. Al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35-42). Así, la diazotación de la nitroanilina **194** y reacción con ácido fosfórico dio 6-nitrodihydrobenzofurano **201** (Esquema 28). La reducción del grupo nitro sobre óxido de platino y acetilación subsiguiente dio la acetamida **202**. La nitración y desprotección dio la 5-nitroanilina **203**. El tratamiento de la nitroanilina **203** con cianamida en condiciones ácidas

25

seguido por ciclación en condiciones básicas dio el 1-óxido **204**, que se oxidó para dar el 1,4-dióxido **205**.

### Esquema 28



5 Reactivos:

a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;

b)  $\text{H}_3\text{PO}_2$  acuoso al 50%;

c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{EtOH}$ ;

d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;

10 e) 70%  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HOAc}$ ;

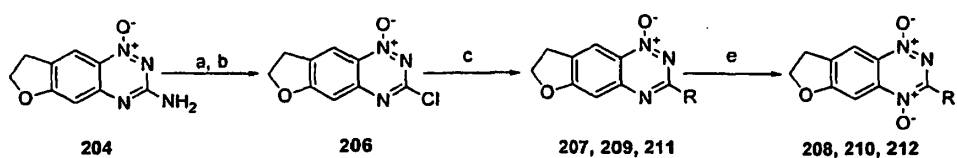
f)  $\text{HCl}$  conc.,  $\text{EtOH}$ ;

g)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ; luego  $\text{NaOH}$ ;

h)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

15 La diazotación y cloración de la amina **204** dio el cloruro **206** (Esquema 29). La reacción del cloruro **206** con una diversidad de aminas dio los 1-óxidos **207**, **209**, y **211**, que se oxidaron para dar los 1,4-dióxidos correspondientes **208**, **210**, y **112**.

### Esquema 29



Reactivos:

20 a)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;

b)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{DMF}$ ;

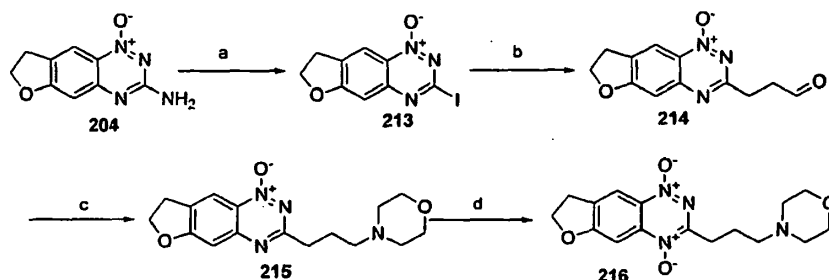
c) Amine, DME;

d)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

Reactivo	1-óxido	1,4-dióxido	R =
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	<b>207</b>	<b>208</b>	- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$	<b>209</b>	<b>210</b>	- $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina	<b>211</b>	<b>212</b>	- $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina

La diazotación de la amina **204** en presencia de diyodometano y Cul dio el yoduro **213** (Esquema 30). El acoplamiento de Heck del yoduro **213** con alcohol alílico dio el aldehído inestable **214** que se sometió a aminación reductora con morfolina para dar el 1-óxido **215**. La oxidación de 1-óxido **215** dio el-1,4-dióxido **216**.

5 **Esquema 30**

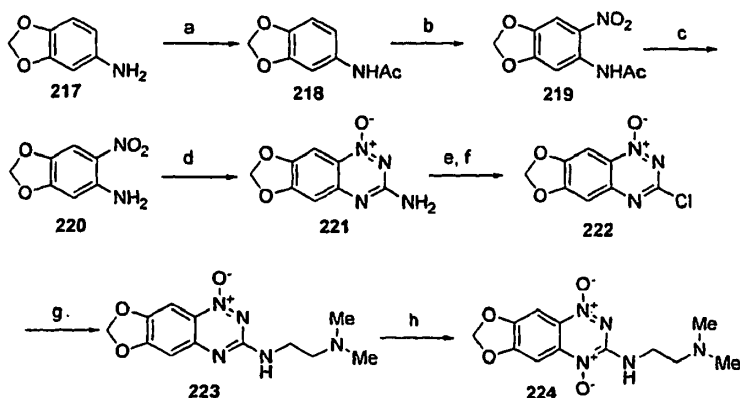


Reactivos:

- a) *tert*-BuNO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, Cul, THF;  
 b) alcohol alílico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, nBu<sub>4</sub>NBr, NaHCO<sub>3</sub>, DMF;  
 10 c) morfolina, NaBH<sub>3</sub>CN, EtOH; luego HOAc;  
 d) CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

Se preparó la nitroanilina **220** a partir de 3,4-metilenodioxianilina (**217**) de acuerdo con el método de Krasso (Krasso, A. & Ramuz, H., Patente U.S. 4.599.347, 1996). Así, la acetilación de 3,4-metilenodioxianilina (**217**) dio la acetamida **218** (Esquema 31). La nitración de la acetamida **218** dio la nitroacetamida **219**, que se hidrolizó para dar la nitroanilina **220**. El tratamiento de la nitroanilina **220** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **221**. La diazotación y cloración de **221** dio el cloruro **222**. La reacción del cloruro **222** con *N,N*-dimetiletlenodiamina dio el 1-óxido **223** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **224**.

20 **Esquema 31**



Reactivos:

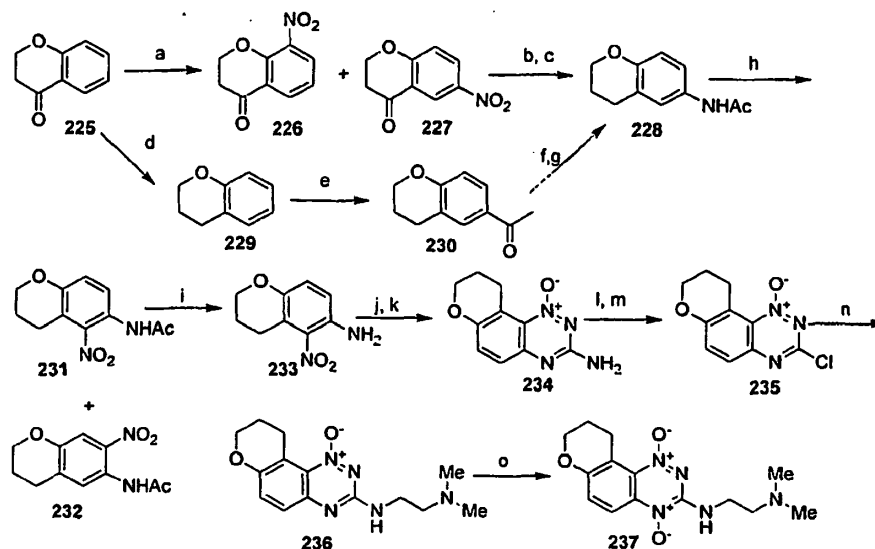
- a) Ac<sub>2</sub>O, dioxano;  
 b) HNO<sub>3</sub> conc., HOAc;



- c) NaOMe, MeOH;  
 d)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 e)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 f)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 5 g)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ , DME;  
 h)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

La nitración de 4-cromanona (**225**) dio los isómeros de nitrocromanona **226** y **227** (Esquema 32). La reducción de la nitro-cromanona **227** y acetilación dio la acetamida **228**. Alternativamente, la reducción de la cromanona **225** dio el cromoano **229** que se sometió a acilación Friedel-Crafts para dar la cetona **230**. La reacción de la cetona **230** con hidroxilamina dio la oxima que se sometió a transposición de Beckmann para dar la acetamida **228**. La nitración ulterior de **228** dio las nitroacetamida **231** y **232**. La hidrólisis de la acetamida **231** dio la nitroanilina **233**. El tratamiento de la nitroanilina **233** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **234**. La diazotación y cloración de **234** dio el cloruro **235**. La reacción del cloruro **235** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **236**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **237**.

Esquema 32



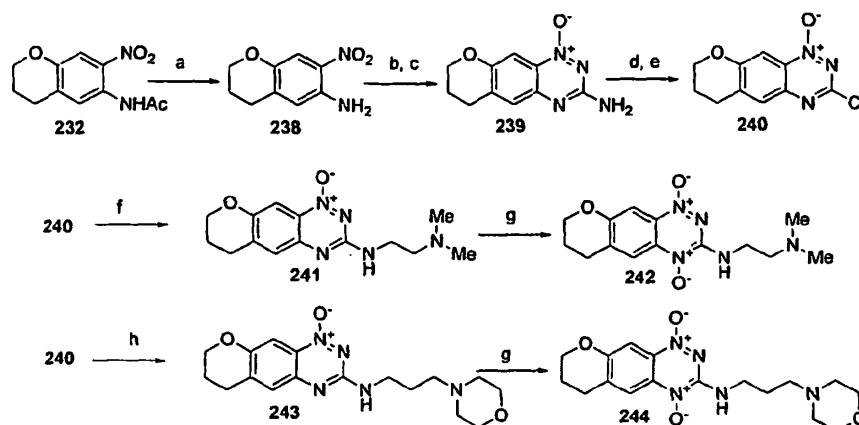
Reactivos:

- 20 a)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH/EtOAc, HCl;  
 c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;  
 d) Zn, HOAc;  
 e)  $\text{AlCl}_3$ , AcCl, DCM;  
 25 f)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina, MeOH;  
 g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , HOAc, HCl;

- h)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 i)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$  acuoso;  
 j)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ;  
 k)  $\text{NaOH}$ ;  
 l)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{TFA}$ ;  
 m)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{DMF}$ ;  
 n)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{DME}$ ;  
 o)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

La hidrólisis de la acetamida **232** dio la nitroanilina **238** (Esquema 33). El tratamiento de la nitroanilina **238** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **239**. La diazotación y cloración de **239** dio el cloruro **240**. La reacción del cloruro **240** con *N,N*-dimetiletilenodiamina dio el 1-óxido **241**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **242**. Análogamente, la reacción del cloruro **240** con 3-(4-morfolinil)propilamina dio el 1-óxido **243** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **244**.

### Esquema 33



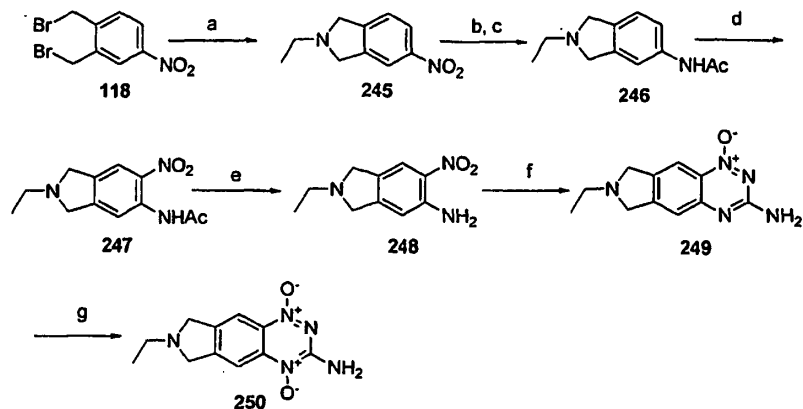
Reactivos:

- a)  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$  acuoso;  
 b)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ;  
 c)  $\text{NaOH}$ ;  
 d)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{TFA}$ ;  
 e)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{DMF}$ ;  
 f)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{DME}$ ;  
 g)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ ;  
 h)  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ morfolina,  $\text{DME}$ .

La reacción del dibromuro **118** con etilamina dio el nitroisoindol **245** (Esquema 34). La hidrogenación catalítica de **245** seguida por acetilación dio la acetamida **246**. La nitración ulterior de **246** dio la nitroacetanilida **247** que se hidrolizó para dar nitroanilina **248**. El trata-

miento de la nitroanilina **248** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **249**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **250**.

### Esquema 34

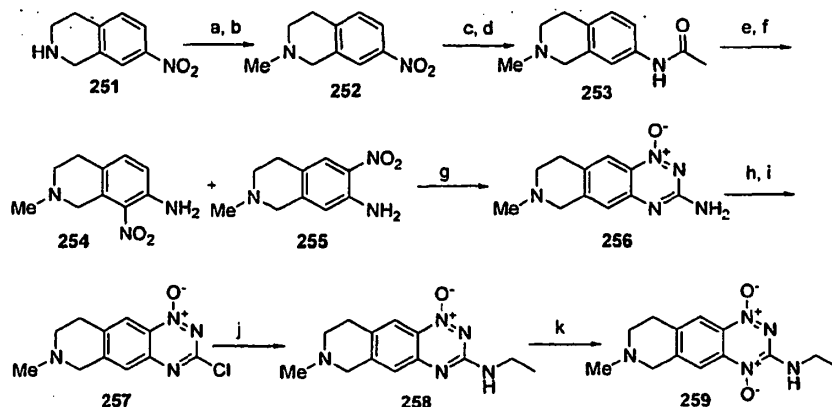


5 Reactivos:

- a) EtNH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF;
- b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH;
- c) Ac<sub>2</sub>O, dioxano;
- d) KNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.;
- 10 e) HCl 5 M;
- f) NH<sub>2</sub>CN, HCl; luego NaOH;
- g) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DCM.

La alquilación reductora de la tetrahydroisoquinolina **251** dio la amina **252** (Esquema 35). La hidrogenación catalítica de **252** seguido por acetilación dio la acetamida **253**. La nitración de la acetamida **253** dio una mixtura de nitroacetamidas que se hidrolizó en condiciones ácidas y se purificó por cromatografía para dar 8-nitroanilina **254** y 6-nitroanilina **255**. El tratamiento de la nitroanilina **255** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **256**. La diazotación y cloración de **256** dio el cloruro **257**. La reacción del cloruro **257** con etilamina dio el 1-óxido **258** que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **259**.

### Esquema 35

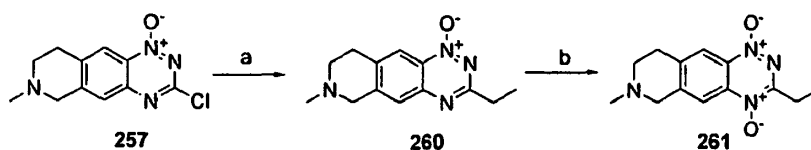


Reactivos:

- a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ , THF;  
 b)  $\text{BH}_3\text{-DMS}$ , THF;  
 5 c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH;  
 d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dioxano;  
 e)  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.;  
 f) HCl 5 M;  
 g)  $\text{NH}_2\text{CN}$ , HCl; luego NaOH;  
 10 h)  $\text{NaNO}_2$ , TFA;  
 i)  $\text{POCl}_3$ , DMF;  
 j)  $\text{EtNH}_2$ , DME;  
 k)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

El acoplamiento de Stille del cloruro **257** con tetraetilestaño dio el 1-óxido **260**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **261** (Esquema 36).

**Esquema 36**

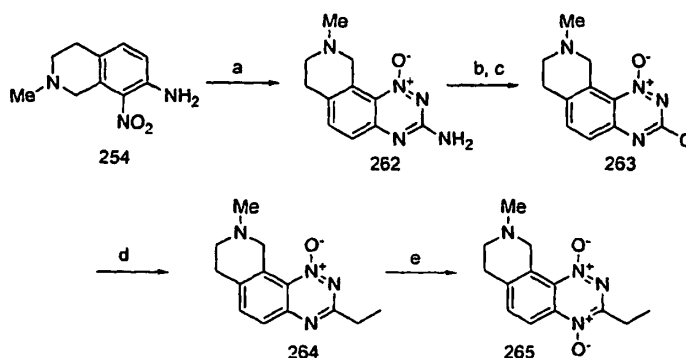


Reactivos:

- a)  $\text{Et}_4\text{Sn}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DME;  
 20 b)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , DCM.

El tratamiento de la nitroanilina **254** con cianamida en condiciones ácidas seguido por ciclación en condiciones básicas dio la amina **262** (Esquema 37). La diazotación y cloración de **272** dio el cloruro **263**. El acoplamiento de Stille del cloruro **263** con tetraetilestaño dio el 1-óxido **264**, que se oxidó para dar el-1,4-dióxido **265**.

25 **Esquema 37**

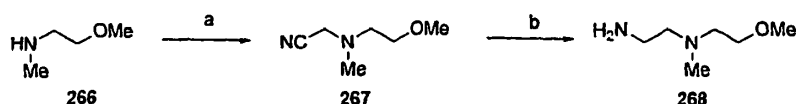


Reactivos:

- 5
- a)  $\text{NH}_2\text{CN}$ ,  $\text{HCl}$ ; luego  $\text{NaOH}$ ;
  - b)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{TFA}$ ;
  - c)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{DMF}$ ;
  - d)  $\text{Et}_4\text{Sn}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{DME}$ ;
  - e)  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCM}$ .

10 Se utilizaron dos métodos generales para sintetizar cadenas laterales de amina que se acoplaron a diversos cloruros arriba descritos. En el primer método, la adición de una amina a una solución acuosa de glicolonitrilo dio un nitrilo, que se redujo a la diamina. Así, la reacción de la amina **266** con glicolonitrilo dio el nitrilo **267**, que se redujo utilizando níquel Raney y  $\text{H}_2$  para dar la diamina **268** (Esquema 38).

### Esquema 38



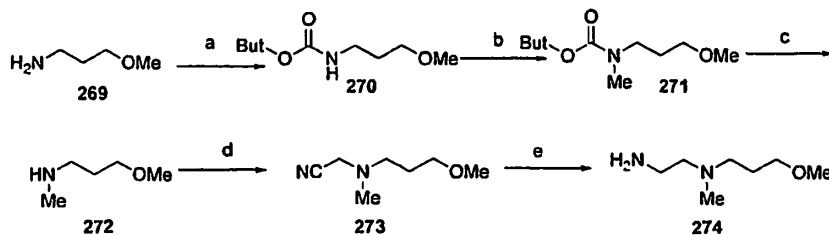
15

Reactivos:

- a) Glicolonitrilo acuoso;
- b)  $\text{H}_2$ , níquel Raney,  $\text{NH}_3$  conc.,  $\text{EtOH}$ .

20 La protección de la amina **269** como el carbamato **270**, seguido por O-alkilación para dar el éter **271** y desprotección dio la amina **272**. La reacción de la amina **272** con glicolonitrilo dio el nitrilo **273** que se redujo a la diamina **274** (Esquema 39).

### Esquema 39

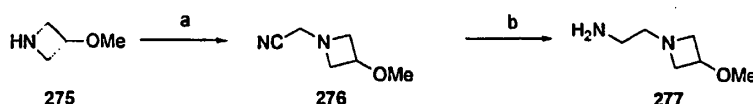


Reactivos:

- a) Dicarbonato de di-terc-butilo,  $\text{CHCl}_3$ ;  
 b)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeI}$ ;  
 c)  $\text{HCl}$ , dioxano;  
 d) Glicolonitrilo acuoso,  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  
 e)  $\text{H}_2$ , níquel Raney,  $\text{NH}_3$  conc.,  $\text{EtOH}$ .

5

La reacción de la amina **275** con glicolonitrilo dio el nitrilo **276**, que se redujo utilizando níquel Raney y  $\text{H}_2$  para dar la diamina **277** (Esquema 40).

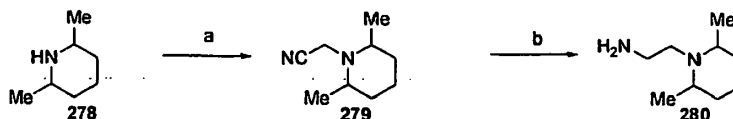
**Esquema 40**

10 Reactivos:

- a) Glicolonitrilo acuoso;  
 b)  $\text{H}_2$ , níquel Raney,  $\text{NH}_3$  conc.,  $\text{EtOH}$ .

La reacción de la amina **278** con glicolonitrilo dio el nitrilo **279**, que se redujo utilizando níquel Raney y  $\text{H}_2$  para dar la diamina **280** (Esquema 41).

15

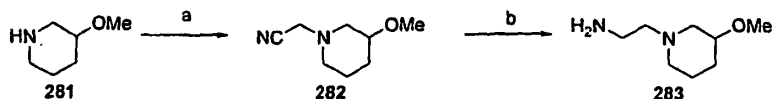
**Esquema 41**

Reactivos:

- a) Glicolonitrilo acuoso;  
 b)  $\text{H}_2$ , níquel Raney,  $\text{NH}_3$  conc.,  $\text{EtOH}$ .

20

La reacción de la amina **281** con glicolonitrilo dio el nitrilo **282**, que se redujo utilizando níquel Raney y  $\text{H}_2$  para dar la diamina **283** (Esquema 42).

**Esquema 42**

Reactivos:

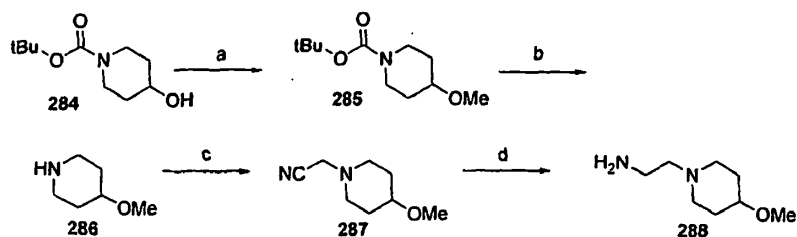
25

- a) Glicolonitrilo acuoso,  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  
 b)  $\text{H}_2$ , níquel Raney,  $\text{NH}_3$  conc.,  $\text{EtOH}$ .

La reacción de la amina **286**, preparada por O-alquilación del carbamato **284**, para dar el éter **285** que se desprotegió, dio el nitrilo **287**, que se redujo a la diamina **288** (Esquema 43).

30

**Esquema 43**



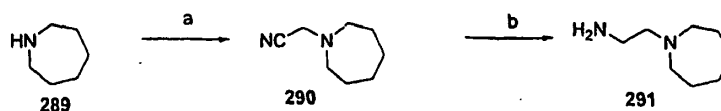
Reactivos:

- a) KOH, MeI, DMSO;  
 b) HCl, dioxano;  
 c) Glicolonitrilo acuoso;  
 d) H<sub>2</sub>, níquel Raney, NH<sub>3</sub> conc., EtOH.

5

La reacción del azepano (**289**) con glicolonitrilo dio el nitrilo **290**, que se redujo utilizando níquel Raney y H<sub>2</sub> para dar la diamina **291** (Esquema 44).

#### Esquema 44



10

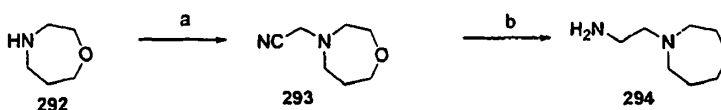
Reactivos:

- a) Glicolonitrilo acuoso;  
 b) H<sub>2</sub>, níquel Raney, NH<sub>3</sub> conc., EtOH.

15

La reacción de oxazepano (**292**) con glicolonitrilo dio el nitrilo **293**, que se redujo utilizando níquel Raney y H<sub>2</sub> para dar la diamina **294** (Esquema 45).

#### Esquema 45



20

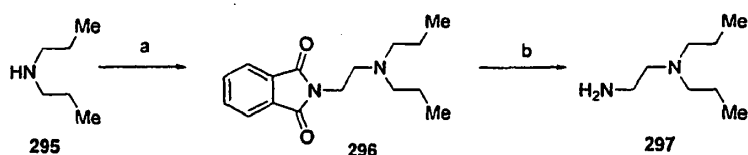
Reactivos:

- a) Glicolonitrilo acuoso;  
 b) H<sub>2</sub>, níquel Raney, NH<sub>3</sub> conc., EtOH.

25

En el método alternativo para sintetizar las cadenas laterales de amina, la bromoalquilftalimida apropiada se condensó con una amina secundaria y se redujo luego con hidrazina para dar la diamina. Así, la reacción de bromoetilftalimida con *N,N*-dipropilamina (**295**) dio la ftalimida **296**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **297** (Esquema 46).

#### Esquema 46



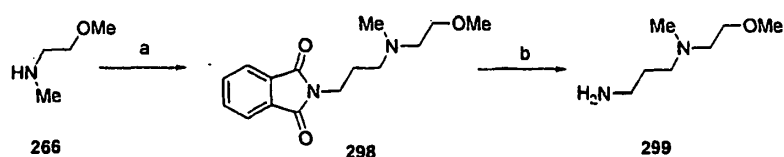
Reactivos:

a) *N*-(2-Bromoetil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

b)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.

5 Análogamente, la reacción de bromopropilftalimida con la amina (**266**) dio la ftalimida **298**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **299** (Esquema 47).

#### Esquema 47



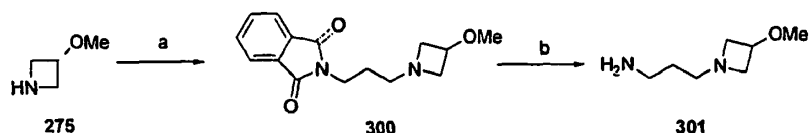
Reactivos:

10 a) *N*-(2-Bromopropil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

b)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.

Análogamente, la reacción de bromopropilftalimida con la azetidina **275** dio la ftalimida **300**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **301** (Esquema 48).

15 **Esquema 48**



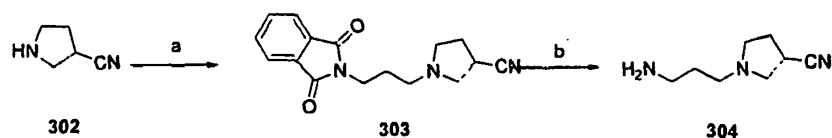
Reactivos:

a) *N*-(2-Bromopropil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

b)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.

20 Análogamente, la reacción de bromopropilftalimida con la pirrolidina **302** dio la ftalimida **303**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **304** (Esquema 49).

#### Esquema 49



25 Reactivos:

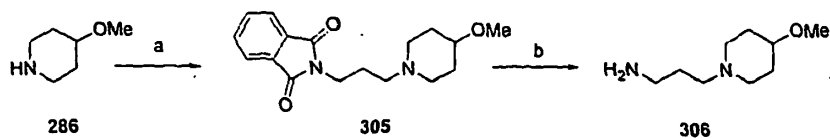
a) *N*-(2-Bromopropil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

b)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.



Análogamente, la reacción de bromopropilftalimida con la piperidina **286** dio la ftalimida **305**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **306** (Esquema 50).

#### Esquema 50



5

Reactivos:

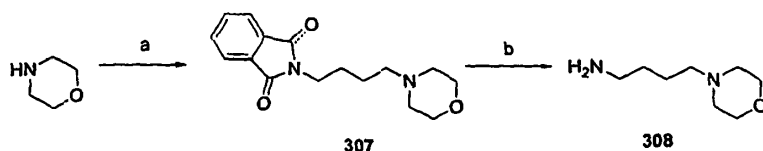
c) *N*-(2-Bromopropil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

d)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.

Análogamente, la reacción de bromobutilftalimida con morfolina dio la ftalimida **307**, que se redujo con hidrato de hidrazina en EtOH para dar la diamina **308** (Esquema 51).

10

#### Esquema 51



Reactivos:

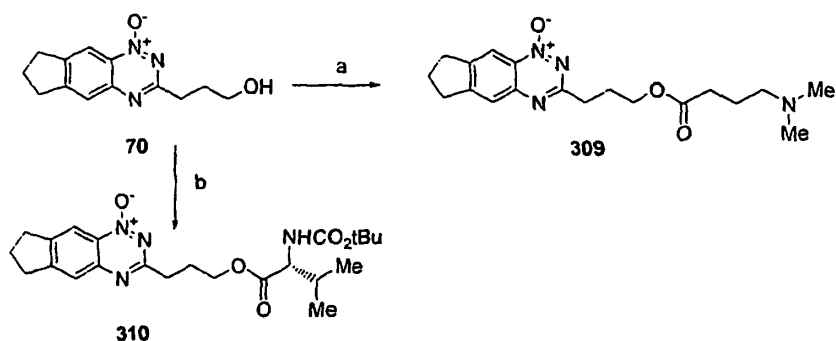
e) *N*-(2-Bromobutil)ftalimida,  $K_2CO_3$ , DMF;

f)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH.

15

La reacción del alcohol **70** con ácido 4-(dimetilamino)butanoico en presencia de DCC dio el 1-óxido **309** (Esquema 52). Análogamente, la reacción del alcohol **70** con *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valina dio el carbamato **310**.

#### Esquema 52



20

Reactivos:

a)  $Me_2NCH_2CH_2CH_2CO_2H$ , DCC, DCM;

b) *N*BOC-L-valina, DCC, DCM;

Debe apreciarse que muchas variaciones y modificaciones de los reactivos y materiales de partida en los esquemas anteriores podrían ser realizadas fácilmente por un profesio-

25

nal experto para producir compuestos adicionales de Fórmula I sin desviarse del alcance de la invención tal como se ha definido. Por ejemplo, el anillo benzo de los compuestos de Fórmula I podría estar sustituido con grupos X, donde X es distinto de H, por producción u obtención de un compuesto de nitroanilina adecuadamente sustituido y, en caso necesario, protección del sustituyente con grupos protectores apropiados a lo largo del resto de la síntesis para asegurar que el sustituyente deseado es transportado hasta el compuesto de Fórmula I.

#### Ejemplos de los compuestos de la invención

Los ejemplos que siguen son representativos de la invención y los métodos detallados para preparar los mismos; sin embargo, el alcance de la invención no debe considerarse limitado a estos ejemplos.

Los análisis se llevaron a cabo en el Laboratorio de Microquímica, Universidad de Otago, Dunedin, NZ. Los puntos de fusión se determinaron en un Aparato de Punto de Fusión Electrotérmico 2300. Los espectros NMR se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance 400 a 400 MHz para los espectros  $^1\text{H}$  y 100 MHz para los espectros  $^{13}\text{C}$ . Los espectros se obtuvieron en  $\text{CDCl}_3$  a no ser que se especifique otra cosa, y se refirieron a  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento se registraron en unidades de ppm y Hz, respectivamente. Las asignaciones se determinaron utilizando experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC. Los espectros de masas de baja resolución se recogieron por inyección directa de soluciones metanólicas en un espectrómetro de masas Surveyor MSQ utilizando un modo de ionización química a la presión atmosférica (APCI) con un voltaje corona de 50 V y una temperatura de la fuente de 400°C. Los espectros de masas de baja resolución se determinaron también en un espectrómetro de masas VG-70SE utilizando un potencial de ionización de 70 eV con una resolución nominal de 1000. Los espectros de alta resolución se obtuvieron a las resoluciones nominales de 3000, 5000 ó 10.000 según fuese apropiado. Todos los espectros se obtuvieron como espectros de impacto electrónico (EI) utilizando PFK como la referencia a no ser que se indique otra cosa. Las soluciones en disolventes orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{O}_4$  anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida en un evaporador rotativo. La cromatografía en capa delgada se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice con respaldo de aluminio (Merck 60 F<sub>254</sub>) con visualización de los componentes por luz UV (254 nm) o exposición a  $\text{I}_2$ . La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck, mallas 230-400).  $\text{Ac}_2\text{O}$  se refiere a anhídrido acético; DCM se refiere a diclorometano; DME se refiere a dimetoxietano, DMF se refiere a *N,N*-dimetilformamida seca; éter se refiere a éter dietílico; EtOAc se refiere a acetato de etilo; EtOH se refiere a etanol; HOAc se refiere a ácido acético; MeOH se refiere a metanol; éter pet. se refiere a éter de petróleo de intervalo de ebullición 40-60°C; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; TFAA se refiere a anhídrido trifluoroacético; THF se refiere a tetrahidrofurano secado sobre cetil-sodio-benzofenona.

**Ejemplo 1****8,9-Dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (4).**

**6-Nitro-6-indanamina (2) y 4-nitro-5-indanamina (3)** Se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (15,6 ml, 165 mmoles) a una solución agitada de 5-aminoindano (1) (10 g, 75,1 mmoles) en dioxano (40 ml) a 5°C y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. La solución se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó. El sólido se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (100 ml) y se enfrió a 5°C. Se añadió gota a gota una solución de KNO<sub>3</sub> (8,35 g, 82,6 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (15 ml) y la solución se agitó a 5°C durante 2 h, y luego a 20°C durante 2 h. La solución se vertió en hielo/agua (500 ml) y la suspensión se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-40%) de EtOAc/éter pet. para dar (i) *N*-(6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (3,97 g, 24%) como un sólido incoloro: pf (EtOAc/éter pet.) 105-108°C [bibliografía (Schroeder, E., et al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35) pf 108-109°C]; (ii) *N*-(4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (0,92 g, 5%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 9.51 (br s, 1 H, NHCO), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-7), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-6), 3.25 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-1), 2.96 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-3), 2.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.07-2.13 (m, 2 H, H-2); <sup>13</sup>C NMR δ 164.1, 143.3, 142.1, 134.6, 131.9, 130.9, 117.3, 35.5, 32.1, 24.9; y (iii) *N*-(7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (6.48 g, 39%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 7.94 (s, 1 H, H-5), 7.89 (s, 1 H, H-7), 7.44 (br s, 1 H, NHCO), 3.36 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-3), 2.92 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-1), 2.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.09-2.18 (m, 2 H, H-2).

Una suspensión de *N*-(6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (0,90 g, 4,09 mmoles) en HCl 5M se calentó a 100°C durante 16 h. La suspensión se enfrió a 20°C, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó para dar la 6-nitro-5-indanamina **2** (0,69 g, 95%) como un sólido anaranjado: <sup>1</sup>H NMR δ 7.93 (s, 1 H, H-7), 6.64 (s, 1 H, H-4), 5.99 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.79-2.88 (m, 4 H, H-1, H-3), 2.02-2.10 (m, 2 H, H-2); <sup>13</sup>C NMR δ 154.3, 144.2, 134.0, 131.3, 120.8, 113.5, 33.0, 31.4, 25.7.

Una suspensión de *N*-(4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (0,90 g, 4,09 mmoles) en HCl 5 M se calentó a 100°C durante 16 h. La suspensión se enfrió a 20°C, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó para dar 4-nitro-5-indanamina-3 (Schroeder, E., et al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35) (0,69 g, 95%) como un sólido anaranjado: pf (H<sub>2</sub>O) 105-107°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-7), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-6), 5.73 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.32 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-3), 2.80-2.85 (m, 2 H, H-1), 2.02-2.11 (m, 2 H, H-2). Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.7; H, 5.7; N, 15.7. Encontrado: C, 60.5; H, 5.5; N, 15.8%.

**8,9-Dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (4).** Una mezcla de 4-nitro-5-indanamina (**3**) (0,67 g, 3,8 mmoles) y cianamida (0,63 g, 15,0 mmoles) se mezcló a 100°C, se enfrió a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (5 ml) y se calentó la mezcla

a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla, y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml), se lavó con éter (3 x 5 ml) y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gra-

5 diente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar la amina **4** (279 mg, 37%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 270-274°C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 6.79 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.55 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-9), 2.95 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.09-2.20 (m, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.4, 148.7, 140.9, 136.0, 131.6, 128.1, 123.9, 34.6, 32.1, 24.1. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: C, 59.4; H, 5.0; N, 27.7. Encontrado: C, 59.5; H, 5.0; N, 27.7%.

10

### Ejemplo 2

**3-Cloro-8,9-dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazina-1-óxido (5).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (167 mg, 2,4 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **4** (244 mg, 1,2 mmoles) en TFA (10 ml) a 5°C y la solución se agitó a 20°C durante 3 h. La solución

15 se vertió en hielo/agua, se agitó durante 20 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (20 ml) y DMF (0,3 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtO-

20 Ac/DCM, para dar el cloruro **5** (215 mg, 80%) como un sólido amarillo claro: pf (DCM/EtOAc) 162-164°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 3.70 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 2 H, H-9), 3.11 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 2 H, H-7), 2.22-2.30 (m, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 155.0, 148.4, 146.8, 137.0, 132.8, 131.5, 126.1, 34.4, 32.9, 24.3. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 54.2; H, 3.6; N, 19.0. Encontrado: C, 54.2; H, 3.8; N, 18.9%.

### Ejemplo 3

**N',N'-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-8,9-dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (6).** Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,28 ml, 2,5 mmoles) a una solución agitada de cloruro **5** (187 mg, 0,8 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre

30 DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **6** (201 mg, 88%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH/EtOAc) 186-190 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 5.80 (br s, 1 H, NH), 3.63 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H-9), 3.52-3.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N),

35 2.96 (br t, *J* = 7 Hz, 2 H, H-7), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.29 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.12-2.21 (m, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 158.5, 149.0, 142.0, 137.3, 132.2, 129.2, 124.7, 57.6, 45.0 (2), 38.7, 35.3, 32.9, 24.8. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 60.5; H, 7.1; N, 25.2. Encontrado: C, 60.6; H, 6.6; N, 25.4%.

**Ejemplo 4**

***N,N'*-Dimetil-*N*'-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
etanodiamina (7).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,33 ml, aprox. 6,7 mmoles) a una  
solución agitada de TFAA (0,94 ml, 6,7 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó  
5 a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a  
una solución agitada de 1-óxido **6** (182 mg, 0,7 mmoles) y TFA (0,10 ml, 1,3 mmoles) en  
CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 5°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa  
diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada  
se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con  
10 un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **7** (60 mg, 31%) como un sólido  
rojo: pf (MeOH/EtOAc) 153-156°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, *J* =  
8.7 Hz, 1 H, H-6), 7.37 (br s, 1 H, NH), 3.71 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-9), 3.60-3.64 (m, 2 H,  
CH<sub>2</sub>N), 3.03 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-7), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 [s, 6 H,  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.17-2.26 (m, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 149.1, 144.7, 138.6, 138.4, 132.7, 129.1,  
15 115.8, 57.6, 45.2 (2), 38.8, 35.1, 32.9, 24.6; MS *m/z* 289 (M<sup>+</sup>, 0.5%), 273 (2), 256 (3), 58  
(100); HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 289.1539, encontrado 289.1536.

**Ejemplo 5**

***N,N'*-Dietil-*N*'-(1-óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
etanodiamina (8).** Se añadió *N,N*-dietil-1,2-etanodiamina (0,41 ml, 2,9 mmoles) a una solu-  
20 ción agitada de cloruro **5** (215 mg, 1,0 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la  
temperatura de reflujo durante 5 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre  
DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se  
evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente  
(0-10% de MeOH/DCM) para dar el 1-óxido **8** (271 mg, 93%) como un sólido amarillo claro:  
25 pf (MeOH/EtOAc) 126-130°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1  
H, H-5), 5.93 (br s, 1 H, NH), 3.63 (br dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2 H, H-9), 3.52-3.57 (m, 2 H,  
CH<sub>2</sub>N), 2.97 (br dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, 2 H, H-7), 2.74 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.63 (q, *J* =  
7.4 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.16 (br p, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-8), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>);  
<sup>13</sup>C NMR δ 158.4, 149.0, 142.0, 137.3, 132.2, 129.2, 124.6, 51.2, 46.6 (2), 38.5, 35.3, 32.8,  
30 24.8, 11.5 (2). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 62.8; H, 7.7; N, 22.9. Encontra-  
do: C, 63.0; H, 7.6; N, 22.9%.

**Ejemplo 6**

***N,N'*-Dietil-*N*'-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
etanodiamina (9).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,37 ml, aprox. 7,3 mmoles) a una  
35 solución agitada de TFAA (1,0 ml, 7,3 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó  
a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a  
una solución agitada del 1-óxido **8** (219 mg, 0,7 mmoles) y TFA (280 µl, 3,6 mmoles) en  
DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con solución acuosa

diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10% de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **9** (91 mg, 31%) como un sólido rojo: pf (MeOH 138-141°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 7.44 (br s, 1 H, NH), 3.70 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-9), 3.58-3.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.03 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.77 (br dd, *J* = 6.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.22 (br p, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-8), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.0, 144.7, 138.6, 138.3, 132.7, 129.0, 115.7, 51.2, 46.8 (2), 38.8, 35.1, 32.9, 25.6, 11.7 (2). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·½H<sub>2</sub>O: C, 58.9; H, 7.4; N, 21.5. Encontrado: C, 59.2; H, 7.2; N, 21.5%.

#### Ejemplo 7

**N<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina (10).** Se añadió *N,N*-dipropil-1,2-etanodiamina (**297**) (0,53 g, 3,7 mmoles) a una solución agitada del cloruro **5** (325 mg, 1,5 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **10** (454 mg, 94%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH) 148-151°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 5.77 (br s, 1 H, NH), 3.63-3.68 (m, 2 H, H-9), 3.48-3.52 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.95-3.00 (m, 2 H, H-7), 2.68 (dd, *J* = 6.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.40-2.45 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.16-2.23 (m, 2 H, H-8), 1.43-1.52 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.5, 149.0, 142.0, 137.3, 132.2, 129.2, 124.7, 55.9 (2), 52.6, 38.9, 35.3, 32.9, 24.8, 20.3 (2), 11.9 (2). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: C, 65.6; H, 8.3; N, 21.3. Encontrado: C, 65.7; H, 8.6; N, 21.5%.

#### Ejemplo 8

**N<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7H-indeno[5,4-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina (11).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,53 ml, aprox. 10,5 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,5 ml, 10,5 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **10** (364 mg, 1,1 mmoles) y TFA (0,40 ml, 5,3 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10% de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **11** (207 mg, 57%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 133-135 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-5), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 7.48 (br s, 1 H, NH), 3.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-9), 3.58-3.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-7), 2.76-2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.46-2.55 (m, 4 H, 2 x

CH<sub>2</sub>N), 2.17-2.25 (m, 2 H, H-8), 1.47-1.58 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, 6 H, *J* = 7.4 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.1, 144.7, 138.6, 138.4, 132.6, 129.0, 115.8, 55.9 (2), 52.5, 38.8, 35.1, 32.9, 24.6, 20.0 (2), 11.8 (2). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.6; H, 7.9; N, 20.3. Encontrado: C, 62.7; H, 8.0; N, 20.4%.

#### 5 Ejemplo 9

***N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (12).** Se añadió 2-(1-piperidinil)etilamina (0,32 ml, 2,2 mmoles) a una solución agitada del cloruro **5** (165 mg, 0,7 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **12** (205 mg, 88%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH) 152-155°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 5.90 (br s, 1 H, NH), 3.60-3.66 (m, 2 H, H-9), 3.48-3.54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.57 (dd, *J* = 6.1, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.38-2.45 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.17 (br p, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-8), 1.55-1.61 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.41-1.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.4, 149.0, 142.0, 137.3, 132.2, 129.1, 124.6, 56.9, 54.2 (2), 37.9, 35.3, 32.8, 25.9 (2), 24.8, 24.4. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O: C, 65.2; H, 7.4; N, 22.4. Encontrado: C, 65.1; H, 7.2; N, 22.5%.

#### 20 Ejemplo 10

***N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (13).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,27 ml, aprox. 5,4 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,8 ml, 5,4 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **12** (170 mg, 0,5 mmoles) y TFA (0,21 ml, 2,7 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **13** (89 mg, 50%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 78-141°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 7.44 (br s, 1 H, NH), 3.70 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-9), 3.60-3.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.04 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.64 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.43-2.50 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.21 (br p, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-8), 1.59-1.65 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.42-1.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.1, 144.7, 138.6, 138.4, 132.7, 129.0, 115.7, 56.9, 54.4 (2), 38.1, 35.1, 32.9, 25.9 (2), 24.6, 24.3. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·½H<sub>2</sub>O: C, 60.3; H, 7.2; N, 20.7. Encontrado: C, 59.9; H, 7.0; N, 20.3%.

#### Ejemplo 11

***N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (14).** Se añadió 3-(1-morfolinil)propilamina (0,31 ml, 2,1 mmoles) a una solución agitada del cloruro **5** (158 mg, 0,7 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **14** (212 mg, 91%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH/EtOAc) 179-181°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 6.11 (br s, 1 H, NH), 3.73-3.78 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.63 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H-9), 3.55-3.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.43-2.52 (m, 6 H, 3 × CH<sub>2</sub>N), 2.18 (br p, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-8), 1.90-1.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.5, 149.0, 142.0, 137.3, 132.2, 129.1, 124.6, 67.0 (2), 57.2, 53.7 (2), 40.7, 35.3, 32.8, 25.3, 24.8. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 61.2; H, 7.1; N, 21.0. Encontrado: C, 61.2; H, 7.0; N, 21.0%.

#### Ejemplo 12

***N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (15).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,27 ml, aprox. 5,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,8 ml, 5,3 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **14** (173 mg, 0,5 mmoles) y TFA (0,20 ml, 2,6 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **15** (42 mg, 23%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 172-175°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.28 (br s, 1 H, NH), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-5), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 3.81-3.85 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.64-3.72 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N, H-9), 3.03 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-7), 2.49-2.57 (m, 6 H, 3 × CH<sub>2</sub>N), 2.22 (br p, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H-8), 1.84-1.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.2, 144.6, 138.6, 138.4, 132.6, 128.9, 115.8, 66.9 (2), 57.6, 53.9 (2), 41.4, 35.1, 32.9, 24.6, 24.3. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 58.6; H, 6.9; N, 19.8. Encontrado: C, 58.6; H, 6.7; N, 19.9%.

#### Ejemplo 13

**7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (19).**

***N*-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (16).** Se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (44,6 ml, 473 mmoles) a una solución agitada de 5-indanamina (**1**) (30 g, 225 mmoles) en dioxano (120 ml) a 0°C, y la solución se agitó a 20°C durante 48 h. La solución se diluyó con agua (500 ml), se agitó durante 20 min y se filtró el precipitado. El sólido se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al aire para dar la acetamida **16** (37,4 g, 95%) como un sólido de color canela: pf 99-101°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.38-7.43 (m, 2 H, H-4, NH), 7.10-7.16 (m, 2 H, H-6, H-7), 2.85 (br q,



$J = 7.7$  Hz, 4 H, H-1, H-3), 2.13 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (br, p,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, H-2); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  168.3, 145.1, 140.3, 136.0, 124.4, 118.2, 116.6, 33.0, 32.3, 25.6, 24.4.

***N*-(6-Nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (17) y *N*-(4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (18).** Se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> conc. (70%, 40,5 ml, 639 mmoles) a una solución agitada de la acetamida **16** (37,4 g, 213 mmoles) en HOAc (300 ml) a 20°C y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. La solución se vertió en hielo/agua (1500 ml) y se agitó la mixtura durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), y se secó al aire para dar un sólido de color crema que se utilizó directamente. El sólido era una mixtura de 6-nitroacetamida **17** y 4-nitroacetamida **18** en una relación de 20:1. Se separó una muestra por cromatografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar (i) la 6-nitroacetamida **17** como un sólido amarillo claro: pf 105-108 °C, [bibliografía (Schroeder, E.; et al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35) pf 108-109 °C], <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  10.36 (s, 1 H, NHCO), 8.57 (s, 1 H, H-7), 8.03 (s, 1 H, H-4), 2.98 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-1), 2.93 (br t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, H-3), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.10-2.17 (m, 2 H, H-2); y (ii) 4-nitroacetamida **18** como un sólido de color canela: pf 126-128 °C [bibliografía (Schroeder, E.; et al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35) pf 128.5 °C]; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  9.51 (s, 1 H, NHCO), 8.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, H-7), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, H-6), 3.25 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-1), 2.96 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H, H-3), 2.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.07-2.13 (m, 2 H, H-2); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  164.1, 143.3, 142.1, 134.6, 131.9, 130.9, 117.3, 35.5, 32.1, 24.9.

**6-Nitro-5-indanamina (2).** Una suspensión de la mixtura de las acetamidas **17** y **18** en EtOH (400 ml) y HCl conc. (180 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. La solución resultante se enfrió y se diluyó con agua (400 ml) y se dejó en reposo durante 16 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire para dar la amina **2** (27,52 g, 73%, a partir de **16**) como un polvo anaranjado: pf 129-131°C [bibliografía (Schroeder, E.; et al., European J. Med. Chem. 1982, 17, 35) pf (EtOH) 128.5-129.5 °C]; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  7.93 (s, 1 H, H-7), 6.55 (s, 1 H, H-4), 5.99 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.79-2.88 (m, 4 H, H-1, H-3), 2.02-2.10 (m, 2 H, H-2); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  154.3, 144.2, 134.0, 131.3, 120.8, 113.5, 33.0, 31.4, 25.7.

**7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (19).** Una mixtura de la amina **2** (21,67 g, 121,6 mmoles), cianamida (20,45 g, 486 mmoles) y Et<sub>2</sub>O (10 ml) se mezclaron a 80°C, se enfriaron a aprox. 50°C, se añadió gota a gota HCl conc. (20 ml), durante cuya adición se produjo una reacción enérgica, y se calentó la mixtura a 80°C durante 1 h. Se enfrió la mixtura a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mixtura y se agitó la mixtura a 100°C durante 8 h. Se enfrió la mixtura, se diluyó con agua (500 ml), y se filtró el precipitado de color amarillo/verde. El precipitado se lavó con agua (3 x 50 ml), se lavó con éter (3 x 30 ml) y se secó para dar el material bruto (20,93 g, 85%), que puede utilizarse sin purificación ulterior. El material se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) of MeOH/DCM, to give-1-óxido **19** (16.72 g, 68%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 270-272 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  7.92 (s, 1 H, H-

9), 7.33 (s, 1 H, H-5), 7.11 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.91-2.99 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.01-2.09 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.9, 154.0, 148.5, 142.5, 128.7, 119.8, 113.8, 32.4, 31.6, 25.2. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: C, 59.4; H, 5.0; N, 27.7. Encontrado: C, 59.4; H, 5.1; N, 27.8%.

#### 5 Ejemplo 14

**7,8-Dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (20).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 5,0 ml, aprox. 99,4 mmoles) a una solución agitada de 1-óxido **19** (2,0 g, 9,9 mmoles) en HOAc (30 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 96 h. Se enfrió la mixtura a 0°C, se neutralizó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y se agitó la mixtura energicamente durante 30 min, y se extrajo luego con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **20** (317 mg, 15%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 190--195 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.01 (s, 1 H, H-9), 7.98 (s, 1 H, H-5), 7.87 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.07 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-6), 3.01 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-8), 2.10 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 154.3, 150.8, 144.7, 137.8, 129.6, 115.1, 111.2, 32.6, 31.7, 25.1. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·½ZCH<sub>3</sub>OH: C, 53.8; H, 5.2; N, 23.9. Encontrado: C, 53.6; H, 5.2; N, 23.9%.

#### Ejemplo 15

**3-Cloro-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (21).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (570 mg, 8,3 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de 1-óxido **19** (837 mg, 4,1 mmoles) en TFA (30 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 3 h. Se vertió la solución en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (50 ml) y DMF (0,5 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (150 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **21** (696 mg, 76%) como un sólido amarillo claro: pf (DCM) 162-164 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.21 (s, 1 H, H-9), 7.75 (s, 1 H, H-5), 3.11-3.18 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.21-2.28 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 156.4, 156.0, 150.1, 147.3, 132.8, 122.5, 114.5, 33.3, 32.9, 25.7. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>C/N<sub>3</sub>O: C, 54.2; H, 3.6; N, 19.0. Encontrado: C, 54.1; H, 3.8; N, 18.7%.

#### Ejemplo 16

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (22).** Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,45 ml, 4,1 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (305 mg, 1,4 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente

(0-10%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **22** (334 mg, 88%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 122-124 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 5.80 (br s, 1 H, NH), 3.50-3.55 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.96-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.27 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.09-2.18 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.5, 114.6, 57.6, 45.1 (2), 38.8, 33.1, 32.3, 25.7. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 60.5; H, 7.1; N, 25.2. Encontrado: C, 60.6; H, 6.8; N, 25.2%.

#### Ejemplo 17

**N<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (23).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,54 ml, aprox. 10,8 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,5 ml, 10,8 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **22** (294 mg, 1,1 mmoles) y TFA (0,17 ml, 2,2 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **23** (173 mg, 55%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 150-153 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.40 (br s, 1 H, NH), 3.62-3.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.03-3.13 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.17-2.23 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.5, 145.8, 138.0, 129.7, 115.7, 111.6, 57.5, 45.2 (2), 38.8, 33.6, 32.4, 25.6; MS *m/z* 289 (M<sup>+</sup>, 0.5%), 272 (5), 58 (100); HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 289.1539, encontrado 289.1536. La sal hidrocloreto se cristalizó en MeOH/EtOAc. Análisis calculado para: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 49.7; H, 6.8; N, 19.3. Encontrado: C, 49.4; H, 7.0; N, 19.8%.

#### Ejemplo 18

**2-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol (24).** Se añadió 2-aminoetanol (1,80 ml, 30,0 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (2,21 g, 10,0 mmoles) en DME (100 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 90 min. Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó con agua (150 ml) a 20°C durante 30 min. Se filtró el sólido, se lavó con agua varias veces y se secó para dar el alcohol **24** (2,44 g, 99%) como un sólido anaranjado: pf (DME/agua) 222-224 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.92 (s, 1 H, H-9), 7.54 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, NH), 7.36 (s, 1 H, H-5), 4.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OH), 3.56 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.40 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.89-3.00 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.00-2.08 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 158.7, 154.0, 148.0, 142.3, 128.8, 120.0, 113.9, 59.3, 43.2, 32.4, 31.6, 25.2. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.5; H, 5.7; N, 22.8. Encontrado: C, 58.8; H, 5.9; N, 22.9%.

#### Ejemplo 19

**2-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol (25).**

Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,5 ml, aprox. 10 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,4 ml, 10 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **24** (246 mg, 1,0 mmoles) y TFA (0,28 ml, 2,0 mmoles) en DCM (20 ml) a 5 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 1 h y luego a 20°C durante 30 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-4%) de MeOH/DCM) para dar-1,4-dióxido **25** (106 mg, 40%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 187-188 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.99 (s, 1 H, H-9), 7.92-7.98 (m, 2 H, NH, H-5), 4.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OH)), 3.61 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.46 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.98-3.10 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.05-2.14 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 154.5, 149.4 144.9, 137.6, 129.0, 115.0, 110.9, 59.1, 43.1, 32.6, 31.7, 25.1. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 55.0; H, 5.4; N, 21.4. Encontrado: C, 54.8; H, 5.4; N, 21.1%.

#### 15 Ejemplo 20

***N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina (26).** Se añadió *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dietil-1,2-etanodiamina (0,50 ml, 3,5 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (314 mg, 1,4 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **26** (406 mg, 95%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 109-112 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.93 (s, 1 H, H-9), 7.31 (s, 1 H, H-5), 7.14 (br s, 1 H, NH), 3.97-4.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.42-3.46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.25-3.33 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.19-2.29 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.08-2.14 (m, 2 H, H-7), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.2, 154.6, 148.4, 143.7, 129.8, 120.7, 114.4, 50.8, 47.7 (2), 36.3, 33.1, 32.3, 25.7, 8.8 (2). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O: C, 63.8; H, 7.7; N, 23.2. Encontrado: C, 63.9; H, 7.7; N, 23.3%.

#### Ejemplo 21

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina (27).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,52 ml, aprox. 10,4 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,5 ml, 10,4 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **26** (312 mg, 1,0 mmoles) y TFA (0,40 ml, 5,2 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 5°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1,4dióxido **27** (179 mg, 54%) como una

goma roja:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.11 (br s, 2 H, H-5, H-9), 7.73 (br s, 1 H, NH), 3.64-3.69 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.01-3.10 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.81-2.85 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.64-2.73 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.14-2.22 (m, 2 H, H-7), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  156.0, 149.5, 145.8, 138.1, 129.8, 115.7, 111.7, 51.1, 46.6 (2), 38.5, 33.4, 32.3, 25.6, 11.0 (2); MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  318 ( $\text{MH}^+$ , 70%), 302 (20); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  318.1930, encontrado 318.1933.

#### Ejemplo 22

**$N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dipropil-1,2-etanodiamina (28).** Se añadió  $N^1,N^1$ -dipropil-1,2-etanodiamina (297) (0,27 g, 1,9 mmoles) a una solución agitada de cloruro 21 (298 mg, 1,3 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (50 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido 28 (325 mg, 74%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 95-97 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.80 (br s, 1 H, NH), 3.46-3.53 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.96-3.03 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.68 (dd,  $J = 6.0, 5.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.38-2.45 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.10-2.18 (m, 2 H, H-7), 1.41-1.51 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  158.7, 154.4, 148.8, 143.0, 129.8, 120.5, 114.7, 55.9 (2), 52.6, 38.9, 31.1, 32.3, 25.7, 20.3 (2), 11.9 (2). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ : C, 65.6; H, 8.3; N, 21.3. Encontrado: C, 65.4; H, 8.4; N, 21.3%.

#### Ejemplo 23

**$N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dipropil-1,2-etanodiamina (29).** Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 0,39 ml, aprox. 7,7 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,1 ml, 7,7 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido 28 (253 mg, 0,8 mmoles) y TFA (0,30 ml, 3,8 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 5°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (10 ml) y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4  $\times$  50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido 29 (134 mg, 50%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 142-145 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.12 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.46 (br s, 1 H, NH), 3.54-3.60 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.03-3.11 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.74 (dd,  $J = 6.1, 5.9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.43-2.47 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.16-2.24 (m, 2 H, H-7), 1.45-1.54 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6 H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  155.5, 149.5, 145.7, 138.0, 129.6, 115.7, 111.6, 56.0 (2), 52.5, 39.1, 33.4, 32.4, 25.6, 20.4 (2), 11.8 (2). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 62.6; H, 7.9; N, 20.3. Encontrado: C, 62.3; H, 8.0; N, 20.2%.

#### Ejemplo 24

***N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>2</sup>-metil-1,2-etanodiamina (30).** Una solución del cloruro **21** (2,0 g, 9,03 mmoles) y *N*<sup>1</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metil-1,2-etanodiamina (**268**) (2,38 g, 18,1 mmoles) en DME (140 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 22 h. La solución se enfrió a 20°C, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (2-16%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **30** (1,89 g, 66%) como un sólido amarillo: pf 107-110 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.40 (s, 1 H, H-5), 5.89 (br s, 1 H, NH), 3.48-3.56 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>N), 3.36 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 4 H, H-6, H-8), 2.63-2.71 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.33 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.14 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.4, 148.8, 143.1, 129.8, 120.5, 114.7, 71.0, 58.8, 56.7, 56.0, 42.4, 38.8, 33.1, 32.3, 25.7; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 318.1930, encontrado 318.1930.

#### Ejemplo 25

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>2</sup>-metil-1,2-etanodiamina (31).** Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 11 x 0,3 ml, aprox. 60,72 mmoles) durante un periodo de 8 h a una solución del cloruro **21** (1,75 g, 5,52 mmoles) en TFA (18 ml) y agua (1,2 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 16 h, después de lo cual se añadieron hielo/agua (100 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en exceso. La mixtura se extrajo con DCM (5 x 75 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (4-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **31** (0,14 g, 8%) como un sólido rojo: pf 58--61 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.44 (br s, 1 H, NH), 3.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.37 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2 H, H-8), 3.06 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2 H, H-6), 2.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.35 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.20 (p, *J* = 7.5Hz, 2H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.5, 149.5, 145.7, 138.0, 129.7, 115.8, 111.6, 71.1, 58.9, 56.6, 56.0, 42.6, 39.0, 33.4, 32.4, 25.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 334.1879, encontrado 334.1877.

#### Ejemplo 26

***N*<sup>1</sup>-(3-Metoxipropil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (32).** Una solución del cloruro **21** (1,62 g, 7,3 mmoles), Et<sub>3</sub>N (2,0 ml, 14,0 mmoles) y *N*<sup>1</sup>-(3-metoxipropil)-*N*<sup>1</sup>-metil-1,2-etanodiamina (**274**) (1,24 g, 8,8 mmoles) en DME (50 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Se enfrió la solución, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 120 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **32** (1,79 g, 74%) como un sólido amarillo: pf 41-42 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.83 (br s, 1 H, NH), 3.55 (dt, *J* = 5.9, 5.5 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-8), 2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H-6), 2.64 (t, *J* =

5.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.14 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.76 (tt, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.5, 114.7, 70.8, 58.6, 55.8, 54.4, 41.6, 38.6, 33.1, 32.3, 27.4, 25.7; MS (APCI) *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.6; H, 7.6; N, 21.1. Encontrado: C, 61.4; H, 7.4; N, 21.4%.

#### Ejemplo 27

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(3-metoxi-propil)-*N*<sup>2</sup>-metil-1,2-etanodiamina (33).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 2,5 ml, aprox. 50 mmoles) a una solución agitada de TFAA (7,1 ml, 50 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **32** (1,7 g, 5,0 mmoles) y TFA (1,9 ml, 25 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (80 ml) y se extrajo con DCM (4 x 125 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **33** (620 mg, 35%) como un sólido rojo: pf 129-131 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.39 (br s, 1 H, NH), 3.57-3.66 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (dt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2 H, H-8), 3.06 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2 H, H-6), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.20 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.77 (tt, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.5, 145.7, 138.0, 129.7, 115.8, 111.6, 70.7, 58.6, 55.8, 54.3, 41.7, 38.8, 33.4, 32.4, 27.4, 25.6; MS (APCI) *m/z* 348 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.8; H, 7.3; N, 20.2. Encontrado: C, 58.8; H, 7.0; N, 20.0%.

#### Ejemplo 28

***N*-[2-(3-Metoxi-1-azetidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (34).** Una solución del cloruro **21** (1,32 g, 6,0 mmoles), Et<sub>3</sub>N (1,65 ml, 11,8 mmoles) y 2-(3-metoxi-1-azetidínil)etilamina (**277**) (950 mg, 7,3 mmoles) en DME (30 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **34** (890 mg, 48%) como un sólido amarillo: pf 139-141 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 5.67 (br s, 1 H, NH), 4.04 (p, *J* = 5.8 Hz, 1 H, CHO), 3.63-3.69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.47 (dt, *J* = 5.9, 5.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.26 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.93-3.03 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>N), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.14 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.5, 148.7, 143.3, 129.8, 120.6, 114.6, 70.0, 61.4 (2), 58.0, 56.0, 39.3, 33.1, 32.3, 25.7; MS (APCI) *m/z* 316 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 60.1; H, 6.8; N, 21.9. Encontrado: C, 60.0; H, 6.6; N, 21.7%.

#### Ejemplo 29

***N*-[2-(3-Metoxi-1-azetidil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (35).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,4 ml, aprox. 28 mmoles) a una solución agitada de TFAA (4,0 ml, 28 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **34** (890 mg, 2,8 mmoles) y TFA (1,1 ml, 14 mmoles) en DCM (35 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (80 ml) y se extrajo con DCM (4 x 125 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **35** (390 mg, 42%) como un sólido rojo: pf 152°C (desc.); <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (s, 1H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5). 7.30 (br s, 1 H, NH), 4.04 (p, *J* = 5.8 Hz, 1 H, CHO), 3.67-3.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.54 (dt, *J* = 5.9, 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (dt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2 H, H-6), 3.06 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2 H, H-8), 2.95-2.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.4, 145.8, 138.0, 129.8, 115.8, 111.6, 69.9, 61.5 (2), 58.0, 56.0, 39.5, 33.4, 32.4, 25.6; MS (APCI) *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.15CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 56.4; H, 6.2; N, 20.4. Encontrado: C, 56.2; H, 6.1; N, 20.4%.

#### Ejemplo 30

***N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (36).** Se añadió 2-(1-piperidinil)etilamina (0,67 ml, 4,7 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (348 mg, 1,6 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **36** (465 mg, 95%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 151-153 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.91 (br s, 1 H, NH), 3.52-3.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.40-2.47 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.10-2.18 (m, 2 H, H-7), 1.55-1.63 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.42-1.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.5, 148.8, 143.1, 129.7, 120.5, 114.6, 57.0, 54.3 (2), 37.9, 33.1, 32.3, 25.9 (2), 25.7, 24.4. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 64.2; H, 7.5; N, 22.0. Encontrado: C, 64.6; H, 6.9; N, 22.1%.

#### Ejemplo 31

***N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina 1,4-dióxido (37).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,63 ml, aprox. 12,7 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,8 ml, 12,7 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **36** (397 mg, 1,3 mmoles) y TFA (0,20 ml, 2,5 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 5°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada



se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar 1,4-dióxido **37** (241 mg, 57%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 165-158°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (s, 1 H, H-9), 8.08 (s, 1 H, H-5), 7.43 (br s, 1 H, NH), 3.60-3.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.03-3.11 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.42-2.47 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.15-2.22 (m, 2 H, H-7), 1.57-1.63 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.41-1.47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.5, 145.7, 138.0, 129.7, 115.8, 111.6, 56.9, 54.4 (2), 38.2, 33.4, 32.4, 25.9 (2), 25.6, 24.3. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 61.2; H, 7.1; N, 21.0. Encontrado: C, 60.7; H, 7.0; N, 21.0%.

### Ejemplo 32

**N-[2-(2,6-Dimetil-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (38)**. Se añadió 2-(2,6-dimetil-1-piperidinil)etilamina (**280**) (0,66 g, 4,3 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (314mg, 1,4 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **38** (389 mg, 80%) como un sólido amarillo: pf (MeOH) 173-175 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 5.47 (br s, 1 H, NH), 3.50-3.55 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.96-3.03 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>), 2.87-2.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.48-2.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.10-2.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.69 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.53-1.58 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.33-1.38 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.24-1.31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.6, 114.7, 57.2 (2), 47.5, 39.4, 34.3, 33.1 (2), 32.3, 25.8, 24.4, 21.7 (2). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: C, 66.8; H, 8.0; N, 20.5. Encontrado: C, 66.8; H, 7.8; N, 20.6%.

### Ejemplo 33

**N-[2-(2,6-Dimetil-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (39)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,46 ml, aprox. 9,2 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,3 ml, 9,2 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **38** (314 mg, 0,9 mmoles) y TFA (0,35 ml, 4,6 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1,4-dióxido **39** (118 mg, 36%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 170-172 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.21 (br s, 1 H, NH), 3.56-3.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.12 (br dd, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.07 (br dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.95 (br dd, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.49-2.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.70 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.53-1.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.25-1.40 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.7, 149.4,

145.7, 137.9, 129.7, 115.8, 111.5, 57.1 (2), 47.2, 39.3, 34.2, 33.4 (2), 32.4, 25.6, 24.4, 21.7 (2). Análisis calculado para  $C_{19}H_{27}N_5O_2$ : C, 63.8; H, 7.6; N, 19.6. Encontrado: C, 64.0; H, 7.6; N, 19.8%.

#### Ejemplo 34

5 ***N*-[2-(3-Metoxi-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-  
amina-1-óxido (40)**. Una solución del cloruro **21** (2,0 g, 9,0 mmoles), 2-(3-metoxi-1-  
piperidinil)etilamina (**283**) (1,8 g, 11,4 mmoles) y  $Et_3N$  (1,5 ml, 9,9 mmoles) en DME (140  
ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 22 h. La solución se enfrió a 20°C, se eva-  
poró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM  
10 para dar (i) el material de partida **21** (0,6 g, 30%) y (ii) el 1-óxido **40** (1,9 g, 61%) como un  
sólido amarillo: pf 123-124 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.81 (br s, 1  
H, NH), 3.54-3.58 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.35 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.24-3.31 (m, 1 H, CHO), 2.97-3.03  
(m, 5 H, H-6, H-8,  $CH_2$ ), 2.68-2.74 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 2.63 (dt,  $J = 6.1, 2.4$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 2.14  
(p,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-7), 1.96-2.07 (m, 3 H,  $CH_2$ ), 1.71-1.78 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.45-1.58 (m, 1 H,  
15  $CH_2$ ), 1.17-1.27 (m, 1 H,  $CH_2$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  158.6, 154.5, 148.7, 143.2, 129.8, 120.5, 114.6,  
76.2, 57.8, 56.5, 56.1, 53.2, 38.0, 33.1, 32.3, 29.9, 25.7, 23.2; HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  
 $C_{18}H_{26}N_5O_2$  (MH $^+$ )  $m/z$  344.2087, encontrado 344.2090.

#### Ejemplo 35

20 ***N*-[2-(3-Metoxi-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-  
amina-1,4-dióxido (41)**. Se añadió gota a gota  $H_2O_2$  (70%, 2,5 ml, aprox. 51 mmoles) a una  
solución agitada de TFAA (7,1 ml, 51 mmoles) en DCM (70 ml) a 0°C. La solución se agitó a  
20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **40** (1,75  
g, 5,1 mmoles) y TFA (0,84 ml, 11 mmoles) en  $CHCl_3$  (70 ml) a 0°C. La solución se agitó a  
25 20°C durante 5 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $NH_3$  hasta reacción básica y se  
extrajo con  $CHCl_3$  (3 x 80 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el di-  
solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (4-  
20%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **41** (0,15 g, 8%) como una goma de color rojo:  
 $^1H$  NMR  $\delta$  8.91 (br s, 1 H, NH), 8.05 (s, 2 H, H-5, H-9), 4.09 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.84  
(td,  $J = 12.8, 1.9$  Hz, 1 H, CHO), 3.57-3.66 (m, 4 H, 2 x  $CH_2$ ), 3.57 (s, 3 H, OMe), 3.40 (td,  $J$   
30 = 13.3, 3.5 Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 3.01-3.12 (m, 5 H, H-6, H-8,  $CH_2$ ), 2.19 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, H-7),  
2.16-2.23 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 2.02-2.08 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.62-1.72 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.37-1.48 (m, 1  
H,  $CH_2$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  155.6, 149.4, 146.1, 138.1, 129.7, 115.5, 111.7, 73.2, 69.7, 67.6, 61.4,  
56.9, 36.5, 33.3, 32.4, 28.5, 25.6, 20.3; HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $C_{18}H_{26}N_5O_3$  (MH $^+$ )  $m/z$   
360.2036, encontrado 360.2039.

#### Ejemplo 36

***N*-[2-(4-Metoxi-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-  
amina-1-óxido (42)**. Se añadió 2-(4-metoxi-1-piperidinil)etilamina bruta (**288**) (3,8 g, 23,9  
mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (1,77 g, 8,0 mmoles) y  $Et_3N$  (2,2 ml, 16,0

mmoles) en DME (80 ml) y la solución de agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **42** (2,16 g, 79%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 131-133°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.82 (br s, 1 H, NH), 3.50-3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-3.26 (m, 1 H, CHO), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.72-2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.60 (dd, *J* = 6.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.20-2.26 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.15 (br p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.84-1.92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.57-1.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.5, 114.7, 76.2, 56.3, 55.5, 50.7 (2), 38.2, 33.1, 32.3, 30.8 (2), 25.7. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.0; H, 7.3; N, 20.4. Encontrado: C, 63.0; H, 7.4; N, 20.4%.

### Ejemplo 37

***N*-[2-(4-Metoxi-1-piperidinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (**43**).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 3,1 ml, aprox. 62,6 mmoles) a una solución agitada de TFAA (8,8 ml, 62,6 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **42** (2,15 g, 6,3 mmoles) y TFA (2,4 ml, 31,3 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **42** (204 mg, 9%); y (ii)-1,4-dióxido **43** (1,0 g, 44%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 148-151 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.44 (br s, 1 H, NH), 3.61-3.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.22-3.29 (m, 1 H, CHO), 3.10 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-6), 3.05 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-8), 2.75-2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.68 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.27-2.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.87-1.95 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.4, 145.8, 138.0, 129.7, 115.7, 111.6, 75.8, 56.3, 55.5, 50.7 (2), 38.3, 33.4, 32.4, 30.6 (2), 25.6. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 59.4; H, 7.1; N, 19.2. Encontrado: C, 59.2; H, 6.8; N, 19.1%.

### Ejemplo 38

***N*-[2-(4-Morfolinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (**44**).** Se añadió 2-(4-morfolinil)etilamina (3,93 ml, 30,0 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (2,21 g, 10,0 mmoles) en DME (50 ml) y la solución de agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó con agua (150 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró el sólido, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó para dar el 1-óxido **44** (3,08 g, 98%) como un sólido anaranjado: pf (agua) 178-179 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.79 (br s, 1 H, NH), 3.72 (br t, *J* = 4.6 Hz, 4 H,

CH<sub>2</sub>O), 3.59 (q, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97-3.05 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.51 (br t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>N), 2.10-2.19 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 158.6, 154.6, 148.7, 143.3, 129.8, 120.5, 114.6, 66.9 (2), 56.8, 53.3 (2), 37.5, 33.1, 32.3, 25.7. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.9; H, 6.7; N, 22.2. Encontrado: C, 61.0; H, 6.8; N, 22.3%.

5 **Ejemplo 39**

***N*-[2-(4-Morfolinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (45).** Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,50 ml, aprox. 10,0 mmoles) a una solución agitada de 1-óxido **44** (3,00 g, 9,52 mmoles) en una mezcla de TFA (30 ml) y agua (2 ml) a 20°C. Se añadieron 10 partes alícuotas más de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 70% (0,5 ml) a intervalos de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 26 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 200 ml) y la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar 1,4-dióxido **45** (1,13 g, 36%) como un sólido rojo: <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.38 (br s, 1 H, NH), 3.73 (t, *J* = 4.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>O), 3.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.03-3.15 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.53 (t, *J* = 4.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>N), 2.17-2.25 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.7, 149.4, 145.9, 137.9, 129.7, 115.8, 111.6, 65.9 (2), 56.8, 53.4 (2), 37.7, 33.4, 32.4, 25.6. Se cristalizó la sal hidrocloreto como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 184-185 °C. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·<sup>3</sup>/<sub>4</sub>HCl: C, 53.5; H, 6.2; N, 19.5. Encontrado: C, 53.9; H, 6.3; N, 19.6%.

20 **Ejemplo 40**

***N*-[2-(1-Azepanil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (46).** Se añadió 2-(1-azepanil)etilamina (**289**) (0,52 g, 3,6 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (322 mg, 1,5 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **46** (264 mg, 56%) como un sólido amarillo: pf (MeOH) 121-123 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.08 (s, 1 H, H-9), 7.40 (s, 1 H, H-5), 5.93 (br s, 1 H, NH), 3.47-3.52 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.74 (dd, *J* = 6.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.65-2.68 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.15 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.58-1.68 (m, 8 H, 4 x CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.5, 148.8, 143.1, 129.7, 120.5, 114.6, 55.9, 55.1 (2), 38.8, 33.1, 32.3, 28.4 (2), 26.9 (2), 25.7. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: C, 66.0; H, 7.7; N, 21.4. Encontrado: C, 66.0; H, 7.6; N, 21.5%.

35 **Ejemplo 41**

***N*-[2-(1-Azepanil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (47).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,37 ml, aprox. 7,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,0 ml, 7,3 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C

durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **46** (240 mg, 0,7 mmoles) y TFA (0,28 ml, 3,7 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar-1,4-dióxido **47** (146 mg, 61%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 181-184 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.55 (br s, 1 H, NH), 3.56-3.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.03-3.07 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.81 (dd, *J* = 6.1, 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.67-2.72 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.20 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.60-1.71 (m, 8 H, 4 x CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.4, 145.7, 138.0, 129.6, 115.7, 111.5, 55.9, 55.1 (2), 39.0, 33.4, 32.3, 28.5 (2), 27.0 (2), 25.5. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.0; H, 7.3; N, 20.4. Encontrado: C, 62.9; H, 7.2; N, 20.3%.

#### Ejemplo 42

***N*-[2-(1,4-Oxazepan-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (**48**)**. Una solución de cloruro **21** (2,0 g, 9,0 mmoles), 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilamina (**292**) (1,63, 11,3 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (1,3 ml, 9,9 mmoles) en DME (140 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 h. La solución se enfrió a 20°C, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (2-6%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **21** (0,5 g, 25%); y (ii) 1-óxido **48** (1,24 g, 42%) como un sólido amarillo: pf 119-120°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.08 (s, 1 H, H-9), 7.40 (s, 1 H, H-5), 5.82 (br s, 1 H, NH), 3.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.74 (t, *J* = 4.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.51-3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.97-3.04 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.73-2.80 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2.15 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.88-1.94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.6, 148.8, 143.3, 129.8, 120.5, 114.7, 69.3, 68.7, 57.5, 55.8, 53.6, 38.7, 33.1, 32.3, 30.0, 25.7; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 330.1930, encontrado 330.1937.

#### Ejemplo 43

***N*-[2-(1,4-Oxazepan-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (**49**)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,25 ml, aprox. 25,8 mmoles) a una solución agitada de TFAA (3,6 ml, 25,8 mmoles) en DCM (35 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución de 1-óxido **48** (0,85 g, 2,58 mmoles) y TFA (0,43 ml, 5,50 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (35 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 5 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> hasta reacción básica y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 60 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (3-6%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **49** (0,37 g, 42%) como una goma de color rojo: <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.45 (br s, 1 H, NH), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.74 (t, *J* = 4.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.54 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.97-3.04 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.73-2.80 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.91 (p, *J* = 5.9 Hz, 2 H,

CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.6, 148.8, 143.3, 129.8, 120.5, 114.7, 69.3, 68.7, 57.4, 55.8, 53.6, 38.7, 33.1, 32.3, 29.9, 25.7; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 346.1879, encontrado 346.1877.

#### Ejemplo 44

5           **3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol (50).**  
 Se añadió 3-aminopropanol (0,99 ml, 12,9 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (956 mg, 4,3 mmoles) en DME (80 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El  
 10 residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **50** (1,09 g, 98%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 190-190.5 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.40 (s, 1 H, H-5), 5.61 (br s, 1 H, NH), 3.78 (br s, 1 H, OH), 3.67-3.73 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>N), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.15 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.82-1.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 159.2, 155.0, 147.9, 143.6, 130.0, 120.3, 114.8, 59.0,  
 15 37.7, 33.1, 33.0, 32.3, 25.7. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.0; H, 6.2; N, 21.5. Encontrado: C, 59.8; H, 6.2; N, 21.6%.

#### Ejemplo 45

**3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol (51).** Se añadió TFAA (0,44 ml, 2,4 mmoles) a una solución agitada de 1-óxido **50** (486 mg, 2,2 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,1 ml, aprox. 21,9 mmoles) a una solución agitada de TFAA (3,1 ml, 21,9 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a la solución de 1-óxido **50** preparada anteriormente, y la solución resultante se agitó a 20°C durante 16 h. Se añadió  
 20 solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (40 ml) y se agitó la mezcla energicamente durante 4 h, y se extrajo luego la mezcla con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **50** (254 mg, 52%); y (ii)-1,4-dióxido **51** (166 mg, 27%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 182-184 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.05  
 25 (s, 1 H, H-9), 8.03 (s, 1 H, H-5), 7.61 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, NH), 3.82 (br t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (br s, 1 H, OH), 3.71-3.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.10 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-6), 3.04 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-8), 2.20 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.97 (br p, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 156.1, 149.5, 145.8, 137.8, 129.7, 115.7, 111.3, 60.2, 39.1, 33.4, 32.3, 31.5, 25.5. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.5; H, 5.8; N, 20.3. Encontrado: C, 56.8; H,  
 30 5.9; N, 20.2%.

#### Ejemplo 46

***N*<sup>1</sup>-(2-Metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>3</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,3-propanodiamina (52).** Una solución de cloruro **21** (2,0 g, 9,03 mmoles) y *N*<sup>1</sup>-(2-

metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metilpropano-1,3-diamina (**297**) (2,0 g, 13,6 mmoles) en DME (140 ml) se agitó a 20°C durante 18 h, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (2-15%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **52** (2,3 g, 79%) como un sólido amarillo: pf 59-61 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.94 (s, 1 H, H-9), 7.68 (br s, 1 H, NH), 7.38 (s, 1 H, H-5), 3.24-3.44 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.92-2.99 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.56 (br t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.24 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.03-2.07 (m, 2 H, H-7), 1.70-1.74 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 332.2087, encontrado, 332.2089.

#### Ejemplo 47

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>3</sup>-metil-1,3-propanodiamina (**53**)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 3,0 ml, aprox. 60,4 mmoles) a una solución agitada de TFAA (8,4 ml, 60,4 mmoles) en DCM (80 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, y se añadió a una solución de 1-óxido **52** (2,0 g, 6,04 mmoles) y TFA (1,0 ml, 13,0 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (80 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 18 h. La solución se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-18%) de MeOH/DCM, para dar-1,4-dióxido **53** (99 mg, 5%) como un sólido rojo: pf 77-79°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 7.26 (br s, 1 H, NH), 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.36 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.03-3.12 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.66-2.71 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 1.91 (p, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.5, 145.7, 138.0, 129.7, 115.8, 111.6, 70.5, 58.9, 56.8, 55.9, 42.5, 40.5, 33.4, 32.4, 25.9, 25.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 348.2036, encontrado 348.2032.

#### Ejemplo 48

***N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (**54**)**. Una solución de cloruro **21** (1,33 g, 6,0 mmoles), Et<sub>3</sub>N (1,7 ml, 12 mmoles) y 3-(3-metoxi-1-azetidínil)propilamina (**299**) (1,2 g, 8,4 mmoles) en DME (30 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **54** (1,32 g, 66%) como un sólido amarillo: pf 101-102 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 6.18 (br s, 1 H, NH), 4.07 (p, *J* = 5.9 Hz, 1 H, CHO), 3.65-3.71 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.54 (dt, *J* = 6.2, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.26 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.94-3.04 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.82-2.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.14 (p, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H-7), 1.70 (p, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.5, 148.8, 143.1, 129.8, 120.6, 114.7, 69.7, 61.5 (2), 58.6, 56.0, 40.8, 33.1, 32.3, 26.6,

25.8; MS (APCI)  $m/z$  330 ( $MH^+$ , 100%). Análisis calculado para  $C_{17}H_{23}N_5O_2$ : C, 62.0; H, 7.0; N, 21.3. Encontrado: C, 61.7; H, 7.2; N, 21.2%.

#### Ejemplo 49

5 ***N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-  
amina-1,4-dióxido (55)**. Se añadió  $H_2O_2$  (70%, 2,0 ml, aprox. 40 mmoles) gota a gota a una  
solución agitada de TFAA (5,6 ml, 40 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a  
20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **54** (1,3 g,  
4,0 mmoles) y TFA (1,5 ml, 20 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C  
10 durante 26 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $NH_3$  (80 ml) y se extrajo con DCM (4  
x 125 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se  
purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el  
1,4-dióxido **55** (400 mg, 30%) como un sólido rojo: pf 150-152 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.12 (s, 1 H, H-  
9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 8.06 (br s, 1 H, NH), 4.18 (p,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, CHO), 3.91 (br s, 2 H,  
CH<sub>2</sub>N), 3.64 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.28 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.98-3.13 (m, 6 H, H-6, H-8,  
15 CH<sub>2</sub>N), 2.80 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.20 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-7), 1.82 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2  
H, CH<sub>2</sub>);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  155.7, 149.4, 145.7, 138.0, 129.7, 115.8, 111.6, 69.3, 61.4 (2), 57.3,  
56.2, 40.4, 33.4, 32.4, 26.0, 25.6; MS (APCI)  $m/z$  346 ( $MH^+$ , 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado  
para  $C_{17}H_{24}N_5O_3$  ( $MH^+$ )  $m/z$  346.1879, encontrado 346.1878.

#### Ejemplo 50

20 **1-{3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil}-3-  
pirrolidinacarbonitrilo (56)**. Se añadió 1-(3-aminopropil)-3-pirrolidinacarbonitrilo (**302**) (0,36  
g, 2,4 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (402 mg, 1,8 mmoles) y  $Et_3N$  (0,76 ml,  
5,4 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h.  
Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa di-  
25 luida de  $NH_3$  (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se  
purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el  
1-óxido **56** (476 mg, 78%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/pet. eter) 111-112 °C;  $^1H$  NMR  
 $\delta$  8.07 (s, 1 H, H-9), 7.39 (s, 1 H, H-5), 5.72 (br t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, NH), 3.58 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2  
H, CH<sub>2</sub>N), 2.95-3.07 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>N), 2.73-2.80 (m, 1 H, CHCN), 2.55-2.68 (m, 4 H,  
30 2 x CH<sub>2</sub>), 2.23-2.32 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.18 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, H-7), 1.85 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2 H,  
CH<sub>2</sub>);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  158.7, 154.6, 148.7, 143.3, 129.8, 122.1, 120.6, 114.6, 57.4, 53.3, 52.9,  
40.2, 33.1, 32.3, 29.2, 27.7, 26.3, 25.7. Análisis calculado para  $C_{18}H_{22}N_6O$ : C, 63.9; H, 6.6;  
N, 24.8. Encontrado: C, 64.0; H, 6.4; N, 24.8%.

#### Ejemplo 51

35 **1-{3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil}-3-  
pirrolidinacarbonitrilo (57)**. Se añadió gota a gota  $H_2O_2$  (70%, 0,67 ml, aprox. 13,3 mmo-  
les) a una solución agitada de TFAA (1,9 ml, 13,3 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solu-  
ción se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y



se añadió a una solución agitada de 1-óxido **56** (449 mg, 1,3 mmoles) y TFA (0,51 ml, 6,6 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **56** (198 mg, 44%); y (ii)-1,4-dióxido **57** (70 mg, 15%) como una goma roja: <sup>1</sup>H NMR δ 8.15 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, NH), 8.12 (s, 1 H, H-9), 8.08 (s, 1 H, H-5), 3.62-3.68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.15-3.23 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.11 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-6), 3.07 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-8), 2.90-2.95 (m, 1 H, CHCN), 2.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.50-2.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.33-2.43 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.11-2.24 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, H-7), 1.91 (p, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.7, 149.4, 145.7, 138.0, 129.6, 122.0, 115.8, 111.5, 57.3, 53.5, 52.8, 41.0, 33.4, 32.3, 29.1, 26.9, 26.1, 25.3; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* 355 (MH<sup>+</sup>, 30%), 339 (10); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 355.1883, encontrado 355.1893.

#### Ejemplo 52

***N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (**58**)**. Se añadió 3-(4-metoxi-1-piperidinil)propilamina (**304**) (0,59 g, 3,4 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (505 mg, 2,3 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,64 ml, 2,6 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **58** (681 mg, 84%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/pet. eter) 120-121 °C: <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 6.25 (br s, 1 H, NH), 3.56-3.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.24-3.30 (m, 1 H, CHO), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.71-2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.52 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.21-2.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (br p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.91-1.98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.85 (br p, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.4, 148.8, 143.0, 129.8, 120.5, 114.7, 75.8, 56.8, 55.5, 50.9 (2), 40.9, 33.1, 32.3, 30.5 (2), 25.7 (2). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.8; H, 7.6; N, 19.6. Encontrado: C, 63.6; H, 7.6; N, 19.4%.

#### Ejemplo 53

***N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (**59**)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,92 ml, aprox. 18,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (2,6 ml, 18,3 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **58** (655 mg, 1,8 mmoles) y TFA (0,71 ml, 9,2 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía,

eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **58** (360 mg, 55%) y (ii)-1,4-dióxido **59** (213 mg, 31%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 128-130 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.42 (br s, 1 H, NH), 8.11 (s, 1 H, H-9), 8.10 (s, 1 H, H-5), 3.62-3.68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.28-3.36 (m, 4 H, OCH<sub>3</sub>, CHO), 3.08 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2 H, H-6), 3.03 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2 H, H-8), 2.69-2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.55 (br t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.26-2.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.17 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.94-2.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.4, 149.5, 145.5, 138.1, 129.5, 115.7, 111.7, 75.8, 57.2, 55.4, 50.8 (2), 41.6, 33.3, 32.3, 30.3 (2), 25.5, 25.1. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 58.3; H, 7.5; N, 17.9. Encontrado: C, 58.4; H, 6.8; N, 17.6%.

#### 10 Ejemplo 54

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (60).** Se añadió 3-(1-morfolinil)propilamina (0,76 ml, 5,2 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (382 mg, 1,7 mmoles) en DME (50 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **60** (553 mg, 98%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 139-141 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 6.10 (br s, 1 H, NH), 3.72-3.77 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.55-3.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.95-3.02 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.45-2.52 (m, 6 H, 3 × CH<sub>2</sub>N), 2.09-2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.5, 114.7, 67.0 (2), 57.3, 53.8 (2), 40.8, 33.1, 32.3, 25.7, 25.3. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.0; H, 7.0; N, 21.3. Encontrado: C, 62.2; H, 6.9; N, 21.3%.

#### 25 Ejemplo 55

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (61).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,60 ml, aprox. 11,9 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,7 ml, 11,9 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **60** (412 mg, 1,2 mmoles) y TFA (0,46 ml, 6,0 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **60** (208 mg, 50%) y (ii)-1,4-dióxido **61** (122 mg, 30%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 158-160 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.37 (br s, 1 H, NH), 8.11 (s, 1 H, H-5), 8.09 (s, 1 H, H-9), 3.80-3.84 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.64-3.69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.02-3.10 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.56 (dd, *J* = 6.2, 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.48-2.52 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.15-2.22 (m, 2 H, H-7), 1.85-1.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.5, 149.5, 145.6, 138.0, 129.6, 115.8, 111.6, 66.9 (2), 57.7, 53.8 (2), 41.6, 33.3,

32.3, 25.5, 24.5. Análisis calculado para  $C_{17}H_{23}N_5O_3 \cdot \frac{1}{4}CH_3OH$ : C, 58.6; H, 6.9; N, 19.8. Encontrado: C, 58.4; H, 6.7; N, 19.9%.

#### Ejemplo 56

***N*-[4-(4-Morfolinil)butil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (62).** Se añadió 4-(4-morfolinil)butilamina (**306**) (2,02 g, 12,8 mmoles) a una solución agitada de cloruro **21** (1,89 g, 8,5 mmoles) y  $Et_3N$  (1,8 ml, 12,8 mmoles) en DME (80 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de  $NH_3$  (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **62** (2,57 g, 88%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH/EtOAc) 151-152 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.07 (s, 1 H, H-9), 7.38 (s, 1 H, H-5), 5.78 (br s, 1 H, NH), 3.78 (br t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times CH_2O$ ), 3.50 (br dd,  $J = 6.6, 5.9$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 2.95-3.02 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.45 (br t,  $J = 4.4$  Hz, 4 H,  $2 \times CH_2N$ ), 2.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 2.15 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-7), 1.67-1.74 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.58-1.64 (m, 2 H,  $CH_2$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  158.8, 154.5, 148.8, 143.2, 129.8, 120.5, 114.7, 66.9 (2), 58.5, 53.7 (2), 41.3, 33.1, 32.3, 27.4, 25.7, 24.0. Análisis calculado para  $C_{18}H_{25}N_5O_2$ : C, 63.0; H, 7.3; N, 20.4. Encontrado: C, 62.9; H, 7.2; N, 20.5%.

#### Ejemplo 57

***N*-[4-(4-Morfolinil)butil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (63).** Se añadió gota a gota  $H_2O_2$  (70%, 3,6 ml, aprox. 72 mmoles) a una solución agitada de TFAA (10,2 ml, 72 mmoles) en DCM (25 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 10°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **62** (2,48 g, 7,2 mmoles) y TFA (2,8 ml, 36 mmoles) en DCM (25 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se enfrió a 0°C, se basificó con solución acuosa diluida de  $NH_3$ , y se agitó enérgicamente durante 30 min. La mixtura se extrajo con  $CHCl_3$  (4 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **62** (981 mg, 40%) y (ii)-1,4-dióxido **63** (504 mg, 19%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 140-141 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.09 (s, 2 H, H-5, H-9), 7.32 (br s, 1 H, NH), 3.74 (br t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times CH_2O$ ), 3.57-3.63 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.09 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-6), 3.05 (br t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-8), 2.50-2.55 (m, 4 H,  $2 \times CH_2N$ ), 2.47 (br t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 2.20 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, H-7), 1.71-1.79 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.61-1.69 (m, 2 H,  $CH_2$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  155.9, 149.5, 145.8, 137.9, 129.8, 115.7, 111.6, 66.6 (2), 58.1, 53.5 (2), 41.2, 33.4, 32.4, 27.1, 25.5, 23.4; HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $C_{18}H_{26}N_5O_3$  ( $MH^+$ )  $m/z$  360.2036, encontrado 360.2039.

#### Ejemplo 58

**7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (64).** Se añadió nitrito de *terc*-butilo (90%, 2 ml, 14,8 mmoles) a una solución agitada de amina **19** (1,0 g, 4,95 mmoles) en

DMF (50 ml) a 60°C y la solución se agitó a 60°C durante 2 h. La solución se enfrió a 20°C y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml), se lavó la fracción orgánica con agua (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% EtOAc/DCM, para dar el 1-óxido **64** (401 mg, 43%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/DCM, to give-1-óxido **64** (401 mg, 43%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/pet. eter) 130-131 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.91 (s, 1 H, H-3), 8.28 (s, 1 H, H-9), 7.82 (s, 1 H, H-5), 3.11-3.19 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.24 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 154.9, 153.0, 150.0, 147.3, 134.6, 123.2, 114.4, 33.2, 32.9, 25.7. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: C, 64.2; H, 4.9; N, 22.5. Encontrado: C, 64.1; H, 4.9; N, 22.5%.

#### Ejemplo 59

**7,8-Dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (65).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,1 ml, aprox. 21 mmoles) a una solución agitada de TFAA (3,0 ml, 21 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. Se agitó la solución a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **64** (0,40 g, 2,1 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 4 h. Se añadió solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se agitó la mixtura enérgicamente durante 30 min y se extrajo luego con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-30%) de EtOAc/DCM, para dar (i) el material de partida **64** (68 mg, 17%) y (ii) el-1,4-dióxido **65** (213 mg, 49%) como un sólido de color canela: pf (EtOAc/pet. eter) 179-181 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.81 (s, 1 H, H-3), 8.31 (s, 1 H, H-9), 8.28 (s, 1 H, H-5), 3.13-3.22 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.26 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.2, 152.0, 141.0, 139.1, 134.5, 116.1, 114.1, 33.4, 33.0, 25.5. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.1; H, 4.5; N, 20.7. Encontrado: C, 58.9; H, 4.6; N, 20.5%.

#### Ejemplo 60

**3-Yodo-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (66).** Se añadió *tert*-BuNO<sub>2</sub> (9,1 ml, 68,8 mmoles) a una solución agitada de 1-óxido **19** (4,49 g, 22,2 mmoles), diyodometano (17,9 ml, 222 mmoles), y CuI (4,44 g, 23,3 mmoles) en THF (200 ml) y se agitó la mixtura a la temperatura de reflujo durante 2,5 h. Se enfrió la mixtura a 20°C, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-50% EtOAc/éter pet.), para dar (i) el yoduro **66** (4,04 g, 58%) como agujas de color amarillo claro: pf (EtOAc/pet. eter) 189-190 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.18 (s, 1 H, H-9), 7.72 (s, 1 H, H-5), 3.07-3.15 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.23 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.9, 150.2, 147.5, 133.4, 122.3, 121.7, 114.4, 33.3, 33.0, 25.6. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>O: C, 38.4; H, 2.6; N, 13.4. Encontrado: C, 38.6; H, 2.6; N, 13.4%; y (ii)-1-óxido **64** (0.38 g, 9%) como un sólido blanco: pf 130-131 °C, espectroscópicamente idéntico a la muestra preparada anteriormente.

**Ejemplo 61**

**Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (67).** Una solución de EtMgBr en Et<sub>2</sub>O (3 M, 15 ml, 45 mmoles) se añadió a una solución agitada de ZnCl<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (45% en DCM, 15 ml, 42 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub> y la solución se agitó a 5 0°C durante 10 min. Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (578 mg, 0,5 mmoles) y yoduro **66** (3,15 g, 10,1 mmoles) y se agitó la mixtura a 0°C durante 1 h. La mixtura se vertió en hielo/agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 30% EtOAc, para dar el 1-óxido **67** (1,20 g, 56%) como un sólido de color amarillo claro: pf (MeOH) 80-10 81 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.26 (s, 1 H, H-9), 7.26 (s, 1 H, H-5), 3.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 4 H, H-6, H-8), 3.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.21 (p, *J* = 7.2 Hz, 2 H, H-7), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 167.0, 154.6, 148.7, 147.6, 132.3, 122.7, 114.3, 33.2, 32.8, 30.6, 25.8, 12.4. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 65.9; H, 6.3; N, 18.8. Encontrado: C, 66.0; H, 6.1; N, 18.5%.

**Ejemplo 62**

**Preparación alternativa de etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (67).** Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 mg, 0,08 mmoles) bajo N<sub>2</sub> a una solución purgada con N<sub>2</sub> de cloruro **21** (350 mg, 1,6 mmoles) y SnEt<sub>4</sub> (455 mg, 1,9 mmoles) en DME (20 ml) y se agitó la mixtura a 85°C durante 16 h. Se enfrió la mixtura, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet. para dar (i) el material de partida **21** (148 mg, 42%) y (ii) el 1-óxido **67** (84 mg, 25%) como un sólido amarillo: pf 79-20 81°C, espectroscópicamente idéntico a la muestra preparada anteriormente.

**Ejemplo 63**

**3-Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (68).** Se añadió gota a 25 gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,15 ml, aprox. 2,9 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,40 ml, 2,9 mmoles) en DCM (5 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, y se añadió a una solución de 1-óxido **67** (60 mg, 0,29 mmoles) y TFA (0,05 ml, 0,63 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (5 ml) a 0°C. Se añadió otra parte alícuota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,15 ml) después de 24 h, y la solución se agitó a 20°C durante 24 horas más. La solución se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar (i) el material de partida **67** (18 mg, 30%) y (ii) el-1,4-dióxido **68** (32 mg, 48%) como un sólido amarillo: pf 140-142 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.32 (s, 1 H, H-9), 8.27 (s, 1 H, H-5), 3.13-3.23 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.7, 155.1, 150.6, 139.1, 133.8, 115.9, 113.9, 33.4, 32.8, 25.6, 23.9, 9.31. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·½CH<sub>3</sub>OH: C, 60.7; H, 6.1; N, 17.0. Encontrado: C, 60.3; H, 5.7; N, 16.8%.

**Ejemplo 64**

**3-Alil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (69).** Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,89 g, 0,77 mmoles) a una solución agitada y desgasificada de yoduro **66** (4,80 g, 15,3 mmoles) y aliltributilestaño (5,2 ml, 16,9 mmoles) en DME (100 ml), y se agitó la mixtura a la temperatura de reflujo durante 8 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% EtOAc/éter pet., para dar el 1-óxido **69** (2,96 g, 85%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/pet. eter) 60-61 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.26 (s, 1 H, H-9), 7.77 (s, 1 H, H-5), 6.12-6.23 (m, 1 H, H-2'), 5.29 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, H-3'), 5.22 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1 H, H-3'), 3.77 (br d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H-1'), 3.08-3.14 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.21 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 164.1, 154.8, 149.0, 147.5, 133.0, 132.3, 122.7, 118.2, 114.3, 41.6, 33.2, 32.8, 25.7. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 68.7; H, 5.8; N, 18.5. Encontrado: C, 68.7; H, 5.9; N, 18.7%.

#### Ejemplo 65

**3-(1-Óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol (70).** Se añadió gota a gota una solución de 9-BBN en THF (31,1 ml, 15,6 mmoles) a una solución agitada de alqueno (2,95 g, 13,0 mmoles) en THF (150 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 3 h. Se añadió cuidadosamente una solución de NaOH (3 M, 6,5 ml, 19,5 mmoles), seguido por la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 35% (5,8 ml, 58,4 mmoles) y se agitó la mixtura a 20°C durante 1 h. Se diluyó la mixtura con salmuera (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-30%) de EtOAc/éter pet., para dar el alcohol **70** (1,77 g, 55%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 131-133 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.24 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 3.78 (br dt, *J* = 5.8, 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.08-3.14 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.36 (br t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, OH), 2.21 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 2.12-2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 165.7, 154.9, 149.0, 147.2, 132.3, 122.5, 114.3, 62.1, 34.0, 33.2, 32.8, 30.5, 25.7. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.7; H, 6.2; N, 17.1. Encontrado: C, 63.7; H, 6.2; N, 17.3%.

#### Ejemplo 66

**3-(1-Óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol (70).** Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 mg, 0,08 mmoles) a una solución desgasificada de yoduro **66** (250 mg, 0,80 mmoles), alcohol alílico (0,27 ml, 3,40 mmoles), cloruro de tetrabutilamonio (182 mg, 0,80 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (147 mg, 1,76 mmoles) en acetonitrilo (12,5 ml) y la solución se irradió en un reactor Milestone MicroSYNTH durante 15 min a 150°C (max. 400 vatios). Después de enfriar, la mixtura se extinguió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo bruto se disolvió en MeOH (20 ml), se enfrió a -40°C y se añadió al mismo NaBH<sub>4</sub> (2 x 40 mg, 2,12 mmoles) en MeOH (20 ml). La solución se agito a -40°C durante 1, se añadió a continuación HOAc (0,1 ml), se calentó a 20°C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (80-100%) de EtOAc/éter pet., para

dar el alcohol **70** (89 mg, 45%) como un sólido blanquecino; espectroscópicamente idéntico a la muestra preparada anteriormente.

#### Ejemplo 67

**3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol (71)**. Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,6 ml, aprox. 33 mmoles) gota a gota a una solución agitada de TFAA (4,6 ml, 33 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, y se enfrió luego a 0°C. La solución se añadió a una solución de 1-óxido **70** (0,86 g, 3,3 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. Se añadió una solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (30 ml) y se agitó la mixtura enérgicamente durante 30 min y se extrajo luego con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **70** (283 mg, 33%) y (ii)-1,4-dióxido **71** (347 mg, 40%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 153-155 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.33 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 3.68 (br dt, *J* = 6.1, 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.13-3.20 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.09 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1 H, OH), 2.26 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 2.10-2.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.5, 155.0, 150.9, 138.8, 134.0, 115.8, 114.1, 61.2, 33.4, 32.9, 29.6, 26.8, 25.6. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 59.8; H, 5.8; N, 16.1. Encontrado: C, 60.0; H, 5.7; N, 16.1%.

#### Ejemplo 68

**3-(3-(Di-*tert*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (72)**. Se añadió tetrazol (428 mg, 6,1 mmoles) a una solución agitada de alcohol **70** (500 mg, 2,0 mmoles) y dietilfosforamidito de di-*tert*-butilo (0,77 ml, 2,5 mmoles) en THF seco (30 ml) y la solución se agitó a 20°C bajo N<sub>2</sub> durante 22 h. La solución se enfrió a -40°C (MeCN/hielo seco) y se añadió una solución deshidratada de MCPBA (985 mg, 2,9 mmoles) en DCM (10 ml), y la solución se agitó a -40°C durante 15 min. Se añadió una solución de NaHSO<sub>3</sub> (10%, 2 ml) y la mixtura se repartió entre agua y DCM. La fracción orgánica se lavó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (3 x 20 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-4%) de MeOH/DCM, para dar el éster fosfato **72** bruto (764 mg, 86%) como un aceite espeso pardo claro: <sup>1</sup>H NMR δ 8.25 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 4.08-4.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.09-3.14 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.31 (m, 4 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 1.48 [s, 18 H, 2 x OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P (MHz) *m/z* 438.2158, encontrado 438.2154.

#### Ejemplo 69

**3-(3-(Di-*tert*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (73)**. Se añadió una solución deshidratada de MCPBA (2,29 g, 6,63 mmoles) en DCM (25 ml) a una mixtura del 1-óxido (**72**) (aprox. 70%, 580 mg, 0,928 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (557 mg, 6,63 mmoles) en DCM (30 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 16 horas. La solución se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (3 x

60 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc para dar (i) el material de partida **72** (224 mg, 55%) y (ii)-1,4-dióxido **73** (103 mg, 25%) como un sólido amarillo: pf 129-131 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.31 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 4.09-4.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.27-3.31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.09-3.19 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.20-2.30 (m, 4 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 1.48 [s, 18 H, 2 x OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 155.1, 154.0, 150.7, 139.1, 133.9, 115.9, 113.9, 82.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 2), 65.8 (d, *J* = 6.0 Hz), 33.4, 32.9, 29.9 (d, *J* = 5.0 Hz, 6), 27.0, 25.6, 25.6. HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P (MH<sup>+</sup>) *m/z* 454.2107, encontrado 454.2101.

#### 10 Ejemplo 70

**Dihidrogenofosfato de 3-(1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[6,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propilo (74).** Se añadió TFA (0,16 ml) a una solución agitada del diéster fosfato **73** (92 mg, 0,20 mmoles) en DCM (15 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 4 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CHCl<sub>3</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se liofilizó para dar el fosfato **74** como una goma parda higroscópica (77 mg, 100%); <sup>1</sup>H NMR δ 8.24 (br s, 1 H, H-9), 8.17 (br s, 1 H, H-5), 4.13 (br m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (br s, 2 H, 2 x OH), 3.12-3.21 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.08-2.27 (m, 4 H, H-7, CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P (MH<sup>+</sup>) *m/z* 342.0855, encontrado 342.0854.

#### Ejemplo 71

**3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (76).** Se añadió el yoduro **66** (3,98 g, 12, 7 mmoles) a una solución desgasificada de alcohol alílico (1,95 mg, 33 mmoles), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (120 mg, 0,53 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (3,4 g, 11 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (2,3 g, 27 mmoles) en DMF (70 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 24 h. La mixtura se extinguió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 50% EtOAc/éter pet., para dar un aceite oscuro (2,7 g, 87%) que se utilizó sin purificación ulterior. La purificación de una pequeña muestra por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-50%) EtOAc/éter pet., dio 3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propanal (**75**) dio un sólido anaranjado: pf (EtOAc/pet. eter) 72-74 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 9.93 (t, *J* = 0.9 Hz, 1 H, CHO), 8.25 (s, 1 H, H-9), 7.73 (s, 1 H, H-5), 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.07-3.14 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.21 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 200.4, 163.9, 154.8, 149.1, 147.2, 32.3, 122.7, 114.2, 40.5, 33.1, 32.8, 29.4, 25.7; MS (CI, CH<sub>3</sub>OH) *m/z* 244 (MH<sup>+</sup>, 100%); HRMS (CI, CH<sub>3</sub>OH) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 244.1086, encontrado 244.1088. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.2; H, 5.4; N, 17.3. Encontrado: C, 63.9; H, 5.5; N, 17.0%.

Se añadió morfolina (3,9 ml, 44 mmoles) a una solución del aldehído (2,7 g, 11,1 mmoles) en EtOH (100 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 20 min. Se añadió NaCHBH<sub>3</sub> (2,1 g, 33 mmoles) y se agitó la mixtura a 0°C durante 30 min, se añadió luego HOAc (0,5



ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOH, para dar el 1-óxido **76** (1,8 g, 52%) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H NMR δ 8.25 (s, 1 H, H-9), 7.73 (s, 1 H, H-5), 3.58 (br t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.09-3.15 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.04 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.48 (br dd, *J* = 7.3, 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.43 (br t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.22 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-7), 2.06-2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). La formación de la sal hidrocloreto dio un sólido de color canela: pf (MeOH/EtOAc) 193-195 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 11.16 (br s, 1 H, NH<sup>+</sup>Cl), 8.19 (s, 1 H, H-9), 7.83 (s, 1 H, H-5), 3.75-3.90 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.25-3.35 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 3.05-3.15 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>N), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.19-2.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.12 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 163.8, 154.7, 148.9, 146.6, 131.8, 122.3, 113.6, 63.2 (2), 55.1, 51.0 (2), 33.2, 32.5, 32.2, 25.3, 21.0. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·½H<sub>2</sub>O: C, 56.7; H, 6.7; N, 15.6. Encontrado: C, 56.6; H, 6.7; N, 15.4%.

#### 15 Ejemplo 72

**3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (77)**. Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 2,8 ml, aprox. 56 mmoles) gota a gota a una solución agitada de TFAA (7,9 ml, 56 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, y se enfrió luego a 0°C. Se añadió la solución a una solución de 1-óxido **76** (1,76 g, 5,6 mmoles) y TFA (22 ml, 28 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 6 h. Se añadió solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (40 ml) y se agitó la mixtura enérgicamente durante 30 min y se extrajo luego con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **76** (173 mg, 10%); y (ii)-1,4-dióxido **77** (868 mg, 47%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 109-110 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.27 (s, 1 H, H-5), 3.44 (br t, *J* = 4.4 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.24 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.13-3.19 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.38 (br t, *J* = 4.3 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.27 (p, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-7), 2.06-2.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.2, 155.1, 150.5, 139.0, 133.7, 115.8, 113.8, 67.0 (2), 58.0, 53.5 (2), 33.3, 32.8, 28.5, 25.5, 21.8. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.8; H, 6.7; N, 17.0. Encontrado: C, 62.0; H, 6.8; N, 17.2%.

#### 30 Ejemplo 73

**N,N-Dimetil-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanamina (78)**. Se añadió una solución de Me<sub>2</sub>NH anhidra (2,4 g, 52 mmoles) en MeOH (50 ml) a una solución de propanal **75** (1,5 g, 6,2 mmoles) en MeOH (50 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 20 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g, 24 mmoles) y la solución se agitó durante 30 min, se añadió luego HOAc (2 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). Se extrajo la fase

acuosa con DCM (2 x 200 ml), se secó la fase orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **78** (930 mg, 55%) como un aceite amarillo:  $^1\text{H NMR}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$   $\delta$  8.17 (s, 1 H, H-9), 7.81 (s, 1 H, H-5), 3.06-3.12 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.94-3.03 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.66 [s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.07-2.18 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  164.1, 155.0, 149.2, 146.8, 131.9, 122.4, 113.7, 56.6, 43.0 (2), 33.3, 32.7, 32.4, 25.4, 22.7; HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  273.1715, encontrado 273.1714.

#### Ejemplo 74

***N*-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil]-*N,N*-dimetil-amina (**79**).** Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 0,65 ml, 13 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,8 ml, 13 mmoles) en DCM (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 min, se calentó a  $20^\circ\text{C}$  durante 10 min, se enfrió luego a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **78** (353 mg, 1,3 mmoles) y TFA (0,7 ml, 9,1 mmoles) en DCM (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La solución se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (12 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **79** (154 mg, 41%) como un sólido rojo:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.30 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 3.25-3.09 (m, 6 H, H-6, H-8,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 [s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.29-2.14 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  155.2, 153.9, 150.8, 139.1, 133.9, 115.9, 113.9, 58.0, 44.3 (2), 33.4, 32.9, 27.9, 25.6, 21.7; HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  289.1665, encontrado 289.1669.

#### Ejemplo 75

***N,N*-bis(2-Metoxietil)-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanamina (**80**).** Se añadió bis-(2-metoxietil)amina (3,0 g, 22,5 mmoles) a una solución agitada de propanal **75** (1,2 g, 4,9 mmoles) en MeOH (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (1,5 g, 24 mmoles) y la solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min, se añadió luego HOAc (2 ml), y se agitó la mezcla a  $20^\circ\text{C}$  durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml), la fase orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **80** (1,1 g, 50%) como un aceite amarillo:  $^1\text{H NMR}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$   $\delta$  8.19 (s, 1 H, H-9), 7.83 (s, 1 H, H-5), 3.61-3.68 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.31-3.38 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.20-3.14 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 3.07-3.12 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.15-2.10 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  163.9, 154.7, 149.0, 146.7, 131.8, 122.2, 113.6, 58.0 (2), 57.4 (2), 52.4, 52.3, 32.5, 32.2, 25.3, 23.0 (2), 19.1; HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  361.2240, encontrado 361.2243.

#### Ejemplo 76

**N-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)propil]-N,N-bis(2-metoxietil)amina (81).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 2,0 ml, 39 mmoles) a una solución agitada de TFAA (5,4 ml, 39 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **80** (1,50 g, 4,2 mmoles) y TFA (1,5 ml, 1,95 mmoles) en DCM (50 ml) a 10°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (36 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **81** (533 mg, 35%) como una goma roja: <sup>1</sup>H NMR δ 8.28 (s, 1 H, H-9), 8.24 (s, 1 H, H-5), 3.78 (br t, J = 4.7 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.40-3.45 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3.33 [s, 6 H, 2 x OCH<sub>3</sub>], 3.19-3.23 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.12-3.17 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.34-2.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.22-2.28 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 155.5, 152.5, 151.1, 139.0, 134.0, 115.8, 113.8, 67.2 (2), 58.9 (2), 52.9 (3), 33.4, 32.9, 27.2, 25.5, 18.8; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) m/z 377.2189, encontrado 377.2185.

#### 15 Ejemplo 77

**3-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (82).** Se añadió hidrocloreuro de 3-azetidínil-metil-éter (**275**) (MacKenzie et al., *PCT Int. Appl.* WO 9605193, **1996**) (0,60 g, 4,9 mmoles) a una solución agitada de propanal **75** (1,2 g, 4,9 mmoles) en MeOH (100 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g, 24 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 30 min, después de lo cual se añadió HOAc (2 ml) y se agitó la mezcla a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml), la fase orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **82** (930 mg, 60%) como un aceite amarillo: <sup>1</sup>H NMR δ 8.24 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 4.27-4.39 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>N, CHO), 3.49-3.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.30 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-3.27 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.09-3.16 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.14-2.26 (m, 4 H, H-7, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 163.9, 155.1, 149.3, 147.3, 132.3, 122.7, 144.2, 68.3, 60.9, 58.7, 56.6, 56.5, 33.5, 33.1, 32.8, 25.7, 23.8; HRMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) m/z 314.1743, encontrado 314.1742.

#### 30 Ejemplo 78

**3-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (83).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 2,0 ml, 39 mmoles) a una solución agitada de TFAA (5,4 ml, 39 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **82** (0,93 g, 3,0 mmoles) y TFA (1,5 ml, 19,5 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. Se agitó la solución a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se

evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **83** (160 g, 60%) como una goma roja:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.31 (s, 1 H, H-9), 8.28 (s, 1 H, H-5), 4.60-4.70 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.33-4.40 (m, 1 H, CHO), 3.60-3.75 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). 3.25-3.32 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.12-3.25 (m, 6 H, H-6, H-8,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.33 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  155.5, 152.3, 151.2, 139.1, 134.1, 115.9, 113.9, 67.8, 61.0, 58.9, 56.9, 55.6, 32.9, 32.4, 26.9, 25.6, 22.9; HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  331.1770, encontrado 331.1771.

#### Ejemplo 79

##### **3-[3-(1-Pirrolidinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (84).**

Se añadió pirrolidina (3,0 g, 42 mmoles) a una solución agitada de propanal **75** (1,5 g, 6,2 mmoles) en MeOH (100 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (1,5 g, 24 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 30 min, se añadió luego HOAc (2 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 200 ml), se secó la fase orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **84** (1,5 g, 84%) como un aceite amarillo:  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  8.25 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 3.10-3.16 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.02-3.09 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.80-2.88 (m, 6 H, 3 x  $\text{CH}_2$ ), 2.17-2.28 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ ), 1.82-1.90 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  165.0, 154.8, 149.2, 147.2, 132.3, 122.7, 114.3, 55.0, 53.4 (2), 34.8, 33.2, 32.8, 25.7, 25.5, 23.4 (2); HRMS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}^+$ )  $m/z$  298.1794, encontrado 298.1794.

#### Ejemplo 80

##### **3-[3-(1-Pirrolidinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (85).**

Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 2,0 ml, 39 mmoles) a una solución agitada de TFAA (5,4 ml, 39 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **84** (1,50g, 4,6 mmoles) y TFA (1,5 ml, 19,5 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **85** (846 mg, 35%) como una goma roja:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.25 (s, 1 H, H-9), 8.20 (s, 1 H, H-5), 3.22-3.22 (m, 6 H, 3 x  $\text{CH}_2$ ), 3.11-3.20 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.80-3.05 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33-2.43 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21-2.30 (m, 2 H, H-7), 2.13 (br s, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  155.4, 152.4, 151.0, 139.0, 133.9, 115.7, 113.7, 54.2, 53.5 (2), 33.3, 32.8, 27.1, 25.4, 23.8, 23.2 (2); HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  315.1821, encontrado 315.1820.

#### Ejemplo 81

**3-[3-(1-Piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (86).** Se añadió piperidina (3,0 g, 35 mmoles) a una solución agitada de propanal **75** (1,5 g, 6,2 mmoles) en MeOH (100 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g, 24 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 30 min, se añadió luego HOAc (2 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml), la fase orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **86** (1,33 g, 69%) como un aceite amarillo: <sup>1</sup>H NMR δ 8.24 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 3.09-3.15 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.02-3.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.82-2.95 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2.27-2.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.17-2.26 (m, 2 H, H-7), 1.76-1.87 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.50-1.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 164.3, 155.0, 149.2, 147.4, 132.3, 122.7, 114.2, 57.1, 53.5 (2), 34.3, 33.2, 32.8, 25.7 (2), 23.7, 22.9, 22.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>) *m/z* 313.2025, encontrado 313.2025.

#### 15 Ejemplo 82

**3-[3-(1-Piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (87).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 2,0 ml, 39 mmoles) a una solución agitada de TFAA (5,4 ml, 39 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada de 1-óxido **86** (1,33g, 4,2 mmoles) y TFA (1,5 ml, 19,5 mmoles) en DCM (50 ml) a 10°C. La solución se agitó a 0°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **87** (1,05 g, 76%) como una goma roja: <sup>1</sup>H NMR δ 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 3.34-3.40 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.12-3.21 (m, 4 H, H-6, H-8), 3.05-3.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.42-2.51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.22-2.32 (m, 2 H, H-7), 1.64-1.73 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.40-1.51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 161.8, 155.2, 150.8, 139.1, 134.0, 115.8, 113.9, 58.9, 53.7, 53.4, 33.4, 32.9, 28.0, 25.6, 24.0 (2), 19.7, 13.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 329.1974, encontrado 329.1974.

#### 30 Ejemplo 83

**7-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina 1-óxido (94).**

**2-Metil-6-nitro-1-indanona (89).** Se añadió gota a gota 2-metil-1-indanona (**88**) (18,74 g, 128 mmoles) a HNO<sub>3</sub> fumante agitado (100 ml) a -10°C durante 1 h. La mixtura se agitó a -10°C durante 10 min, se vertió luego en hielo/agua (1 l) y se agitó la mixtura durante 1 h. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (4 x 80 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-20%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) 2-metil-4-nitro-1-indanona **89** (1,89 g, 8%) como un sólido de color canela: pf61-63 °C [bibliografía Murray,

R. J. & Cromwell, N. H., J. Org. Chem. 1976, 41, 3540) pf (Et<sub>2</sub>O/éter pet.) 74-75 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 8.46 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1 H, H-5), 8.08 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-7), 7.60 (br dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1 H, H-6), 3.93 (dd, *J* = 19.2, 8.0 Hz, 1 H, H-3), 3.20 (dd, *J* = 19.2, 4.0 Hz, 1 H, H-3), 2.76-2.85 (m, 1 H, H-2), 1.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); y (ii) 2-metil-6-nitro-1-indanona  
 5 **(90)** (10.76 g, 44%) como un sólido de color canela: pf 60-61 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-7), 8.44 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1 H, H-5), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-4), 3.48-3.54 (m, 1 H, H-2), 2.81-2.90 (m, 2 H, H-3), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>: C, 62.8; H, 4.7; N, 7.3. Encontrado: C, 62.7; H, 4.8; N, 7.4%.

***N*-(2-Metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (91)**. Una solución de nitroindanona  
 10 **90** (2,08 g, 10,9 mmoles) en EtOH (100 ml), agua (10 ml) y HCl conc. (1 ml) con Pd/C (200 mg) se agitó enérgicamente bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La mixtura se filtró a través de Celita y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y DCM, y la fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en dioxano (30 ml), y se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (1,6 ml, 17,0 mmoles). La  
 15 mixtura se agitó a 20°C durante 16 h, se extinguió luego con MeOH (20 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-50%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **91** (1,03 g, 50%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 90-91 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.41 (br d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-4), 7.35 (br s, 1 H, NH), 7.15 (br dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1 H, H-6), 7.10 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-7), 2.97-3.05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>),  
 20 2.45-2.61 (m, 3 H, H-2, CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 168.3, 144.7, 139.9, 136.0, 124.5, 118.2, 116.7, 41.2, 40.6, 34.7, 24.5, 20.7. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO: C, 76.2; H, 8.0; N, 7.4. Encontrado: C, 76.3; H, 7.9; N, 7.4%.

***N*-(2-Metil-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)acetamida (92)**. Una solución de ácido nítrico (70%, 3,2 ml, 50,3 mmoles) en TFA (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de la acetamida **91** (3,93 g, 16,8 mmoles) en TFA (40 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 2 h. La solución se vertió en hielo/agua (400 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyendo con 10% EtOAc/éter pet., para dar la nitroacetamida **92** (3,79 g, 96%) como un sólido rojo: pf (EtOAc/éter pet.) 99-100 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 10.41 (br s, 1 H, NH), 8.50 (s, 1 H, H-7), 8.00 (s, 1 H, H-4), 3.03-3.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.67 (m, 3 H, H-2, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 169.0, 153.9, 139.4, 135.3, 133.7, 121.1, 117.7, 41.6, 40.2, 34.7, 25.6, 20.4. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.5; H, 6.0; N, 12.0. Encontrado: C, 61.6; H, 6.2; N, 11.5%.

**2-Metil-6-nitro-5-indanamina (93)**. Una suspensión de la nitroacetamida **92** (3,79 g, 16,2 mmoles) en EtOH (100 ml) y HCl conc. (14 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se enfrió la mixtura y se evaporó el EtOH. La mixtura se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó el pH a 9 con NH<sub>3</sub> conc. La mixtura se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía,

tografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar la nitroanilina **93** (3,01 g, 97%) como un sólido rojo: pf (EtOAc/éter pet.) 100-101 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.89 (s, 1 H, H-7), 6.61 (s, 1 H, H-4), 5.99 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.92-2.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.58 (m, 3 H, H-2, CH<sub>2</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 153.9, 144.3, 133.6, 131.3, 120.9, 113.6, 41.1, 39.6, 34.8, 20.4. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.5; H, 6.3; N, 14.6. Encontrado: C, 62.6; H, 6.3; N, 14.5%.

**7-Metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina 1-óxido (94)**. Una mezcla de nitroanilina **93** (3,0 g, 15,7 mmoles) y cianamida (2,6 g, 62,6 mmoles) se mezcló a 80°C, se añadió gota a gota HCl conc. (5 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se añadieron 3 partes alícuotas más de cianamida (0,5 g, 11,9 mmoles) y HCl conc. (0,5 ml) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (2 x 30 ml), y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **94** (3,06 g, 90%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 275-277 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.90 (s, 1 H, H-9), 7.31 (s, 1 H, H-5), 7.10 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.05-3.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.48-2.62 (m, 3 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.9, 153.7, 148.6, 142.1, 128.7, 120.0, 113.9, 41.4, 39.6, 34.3, 19.9. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: C, 61.1; H, 5.6; N, 25.9. Encontrado: C, 61.3; H, 5.6; N, 26.2%.

#### 20 Ejemplo 84

**3-Cloro-7-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (95)**. Se añadió NaNO<sub>2</sub> (0,43 g, 6,2 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **94** (1,23 g, 5,7 mmoles) en TFA (50 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 1 h. La solución se vertió en hielo/agua (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (40 ml) y DMF (0,4 ml) y se agitó a 80°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El filtrado se neutralizó con NH<sub>3</sub> conc., se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **95** (1,06 g, 79%) como un sólido amarillo claro: pf (DCM/éter pet.) 121-122 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.18 (s, 1 H, H-9), 7.71 (s, 1 H, H-5), 3.21-3.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.80 (m, 3 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 156.0, 155.9, 149.8, 147.4, 132.8, 122.6, 114.6, 41.3, 40.9, 35.0, 20.2. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 56.1; H, 4.3; N, 17.8. Encontrado: C, 56.0; H, 4.2; N, 17.8%.

#### 35 Ejemplo 85

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(7-metil-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (96)**. Una solución del cloruro **95** (240 mg, 0,9 mmoles), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (0,26 ml, 2,4 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,33 ml, 2,4 mmoles) en DME (50 ml) se

agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **96** (389 mg, 86%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 119-121 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.03 (s, 1 H, H-9), 7.35 (s, 1 H, H-5), 5.82 (br s, 1 H, NH), 3.52-3.58 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.07-3.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.67 (m, 5 H, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N), 2.28 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 154.2, 148.9, 142.9, 129.8, 120.7, 114.8, 57.6, 45.1 (2), 41.2, 40.4, 38.7, 34.9, 20.2. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: C, 62.7; H, 7.4; N, 24.4. Encontrado: C, 62.4; H, 7.1; N, 24.1%.

#### 10 Ejemplo 86

***N*'*N*'-Dimetil-*N*'<sup>2</sup>-(7-metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[6,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (**97**).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,65 ml, aprox. 12,9 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,8 ml, 12,9 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **96** (371 mg, 1,3 mmoles) y TFA (0,50 ml, 6,5 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **96** (181 mg, 49%) y (ii) el-1,4-dióxido **97** (103 mg, 26%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 149-151 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (s, 1 H, H-9), 8.07 (s, 1 H, H-5), 7.52 (br s, 1 H, NH), 3.58-3.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.14-3.27 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.63-2.75 (m, 3 H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.59 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.28 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 149.4, 145.5, 138.0, 128.9, 115.8, 111.8, 57.4, 45.0 (2), 41.4, 40.4, 38.7, 34.8, 20.1. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·½CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 54.6; H, 6.3; N, 19.9. Encontrado: C, 54.4; H, 6.0; N, 19.8%.

#### 25 Ejemplo 87

**7-Metil-*N*-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina 1-óxido (**98**).** Una solución del cloruro **95** (367 mg, 1,6 mmoles), 3-(4-morfolinil)propilamina (0,34 ml, 2,3 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,33 ml, 2,3 mmoles) en DME (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **98** (525 mg, 98%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 138-140 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.04 (s, 1 H, H-9), 7.35 (s, 1 H, H-5), 6.10 (br t, *J* = 5.0 Hz, 1 H, NH), 3.75 (br t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.56-3.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.08-3.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.56-2.65 (m, 3 H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.44-2.52 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>N), 1.83 (br p, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.8, 154.2, 148.9,



142.8, 129.8, 120.7, 114.8, 67.0 (2), 57.3, 53.8 (2), 41.2, 40.8, 40.4, 34.9, 25.3, 20.4. Análisis calculado para  $C_{18}H_{25}N_5O_2$ : C, 63.0; H, 7.3; N, 20.4. Encontrado: C, 63.2; H, 7.2; N, 20.4%.

#### Ejemplo 88

5 **7-Metil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (99)**. Se añadió gota a gota  $H_2O_2$  (70%, 0,72 ml, aprox. 14,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (2,0 ml, 14,3 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **98** (490 mg, 1,4 mmoles) y TFA (0,55 ml, 7,1 mmoles) en  
 10 DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $NH_3$  (10 ml) y se extrajo con  $CHCl_3$  (4 x 30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **98** (280 mg, 57%) y (ii) el-1,4-dióxido **99** (88 mg, 17%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 161-163 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$   
 15 8.30 (br s, 1 H, NH), 8.08 (br s, 2 H, H-5, H-9), 3.82 (br t,  $J = 4.5$  Hz, 4 H,  $2 \times CH_2O$ ), 3.58-3.63 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.15-3.25 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.61-2.74 (m, 3 H, CH,  $CH_2$ ), 2.57 (br t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 2.47-2.53 (m, 4 H,  $2 \times CH_2N$ ), 1.83-1.90 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  155.2, 149.5, 145.2, 138.1, 129.5, 115.8, 111.7, 66.9 (2), 57.7, 53.8 (2), 41.6, 41.4, 40.4, 34.9, 24.5, 20.2. Análisis calculado para  $C_{18}H_{25}N_5O_3$ : C, 60.2; H,  
 20 7.0; N, 19.5. Encontrado: C, 60.6; H, 7.0; N, 18.3%.

#### Ejemplo 89

**3-Yodo-7-metil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (100)**. Se añadió nitrato de *tert*-butilo (2,5 ml, 18,6 mmoles) a una mezcla agitada de la amina **94** (1,30 g, 6,0 mmoles), diyodometano (4,8 ml, 60 mmoles) y CuI (1,2 g, 6,3 mmoles) en THF (50 ml) y se  
 25 agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 3 h. La solución se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-50%) de EtOAc/éter pet., para dar el cloruro **100** (1,31 g, 67%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/éter pet.) 140-142 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.15 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 3.20-3.30 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.65-2.79 (m, 3 H, H-7,  $CH_2$ ), 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR  $\delta$  155.5,  
 30 149.9, 147.6, 133.4, 122.5, 121.7, 114.6, 41.3, 41.0, 35.0, 20.2. Análisis calculado para  $C_{11}H_{10}N_3O$ : C, 40.4; H, 3.1; N, 12.9. Encontrado: C, 40.6; H, 3.0; N, 12.7%.

#### Ejemplo 90

##### **3-(7-Metil-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)propanal (101)**.

Se añadió el yoduro **100** (1,53 g, 4,7 mmoles) a una solución desgasificada de alcohol alílico (0,89 ml, 13,1 mmoles),  $Pd(OAc)_2$  (52 mg, 0,23 mmoles),  $nBu_4NBr$  (1,35 g, 4,2 mmoles) y  $NaHCO_3$  (0,86 g, 10,3 mmoles) en DMF (40 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 24 h bajo  $N_2$ . La mezcla se extinguió con solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (50 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El resi-

duo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-50%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) el material de partida **100** (0,86 g, 56%) y (ii) el aldehído **101** como una goma anaranjada:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  9.93 (s, 1 H, CHO), 8.21 (s, 1 H, H-9), 7.69 (s, 1 H, H-5), 3.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20-3.27 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.19 (br dd,  $J = 7.2, 6.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.76 (m, 3 H, H-7,  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  200.5, 163.9, 154.5, 148.7, 147.3, 132.4, 122.8, 114.4, 41.2, 40.9, 40.5, 35.0, 29.4, 20.2; MS (FAB $^+$ )  $m/z$  258 (MH $^+$ , 60%), 242 (10); HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$  (MH $^+$ )  $m/z$  258.1243, encontrado 258.1242.

#### Ejemplo 91

**7-Metil-3-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (102)**. Se añadió morfolina (0,64 ml, 7,3 mmoles) a una solución del aldehído **101** (0,47 g, 1,8 mmoles) en EtOH (20 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió NaCNBH $_3$  (0,35 g, 5,5 mmoles) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min, se añadió luego HOAc (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 20°C durante 30 min. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y agua, se secó la fase orgánica, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/EtOAc, para dar (i) el material de partida **101** (83 mg, 17%) y (ii) el alcohol **103** (134 mg, 28%) como un sólido blanco: pf (MeOH/EtOAc) 70-71 °C;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.21 (s, 1 H, H-9), 7.71 (s, 1 H, H-5), 3.78 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.20-3.28 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.78 (m, 3 H, H-7,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (br s, 1 H, OH), 2.12-2.19 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  165.7, 154.6, 148.7, 147.3, 132.3, 122.6, 114.4, 62.1, 41.2, 40.9, 35.0, 30.6, 24.7, 20.2. Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.7; H, 6.7; N, 15.9. Encontrado: C, 63.7; H, 6.6; N, 15.9%; y (iii) el 1-óxido **102** (331 mg, 55%) como una goma amarilla:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.22 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 3.60 (br t,  $J = 4.7$  Hz, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.21-3.28 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05 (br t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65-2.77 (m, 3 H, H-7,  $\text{CH}_2$ ), 2.47-2.54 (m, 6 H, 3  $\times$   $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.11 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  165.7, 154.4, 148.5, 147.5, 132.3, 122.7, 114.4, 66.7 (2), 55.1, 53.5 (2), 41.2, 40.9, 35.2, 35.0, 24.7, 20.2; MS (FAB $^+$ )  $m/z$  392 (MH $^+$ , 100%), 311 (20); HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$  (MH $^+$ )  $m/z$  329.1978, encontrado 329.1978.

#### Ejemplo 92

**7-Metil-3-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (104)**. Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 0,49 ml, aprox. 9,7 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,4 ml, 9,7 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **102** (320 mg, 1,0 mmoles) y TFA (0,38 ml, 4,9 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (10 ml) y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4  $\times$  30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente

(0-5%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **104** (148 mg, 44%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 119-121 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.27 (s, 1 H, H-9), 8.23 (s, 1 H, H-5), 3.45 (br t, *J* = 4.5 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.21-3.33 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.68-2.81 (m, 3 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 2.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.37 (br t, *J* = 4.5 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>N), 2.06-2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.2, 154.7, 150.2, 139.1, 133.8, 115.9, 113.9, 67.0 (2), 58.0, 53.5 (2), 41.4, 40.8, 35.0, 28.8, 21.8, 20.1. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 62.2; H, 7.2; N, 15.9. Encontrado: C, 62.3; H, 7.0; N, 16.0%.

### Ejemplo 93

**3-(7-Metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-2-il)-1-propanol (105).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,25 ml, aprox. 5,0 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,7 ml, 5,0 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **103** (130 mg, 0,5 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se agitó enérgicamente durante 1 h. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml) y se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc, para dar el-1,4-dióxido **105** (68 mg, 49%) como un sólido rojo: pf (EtOAc/éter pet.) 130-131 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.22 (s, 1 H, H-5), 3.69 (br t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.24-3.35 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 3.10 (br s, 1 H, OH), 2.68-2.83 (m, 3 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.2, 155.0, 150.5, 138.9, 134.0, 115.9, 114.2, 61.2, 41.4, 40.9, 34.9, 29.6, 26.8, 20.1. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.1; H, 6.2; N, 15.3. Encontrado: C, 61.4; H, 6.3; N, 15.0%.

### Ejemplo 94

***N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamino 1-óxido (111)**  
***N,N*-Dimetil-2-indanamina (107).** Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,5 ml, 149 mmoles) a una solución agitada del 2-indanol (**106**) (20 mg, 149 mmoles) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (28,6 ml, 164 mmoles) en DCM (300 ml) a 0°C, y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. La solución se lavó con HCl 1 M (80 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se recristalizó en EtOH para dar metanosulfonato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo (31,14 g, 98%) como un sólido blanco. Se añadió lentamente HNMe<sub>2</sub> acuoso (40%, 180 ml, 1,42 moles) a una solución agitada de mesilato (30,25 g, 143 mmoles) en DMF (200 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. la solución se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (800 ml) y la fracción orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), salmuera (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en HCl 1 M (400 ml) y se lavó con DCM (3 x 80 ml). El pH de la fracción acuosa se ajustó a 14 con NaOH, se enfrió la mezcla a 5°C durante 8 h y se filtró el precipitado. El precipitado se lavó con agua (50 ml) y se secó para dar la amina **107** (21,54 g, 93%) co-

mo un sólido gris claro:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.10-7.17 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.01-3.08 (m, 3 H, H-2,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.91 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 [s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ].

***N,N*-Dimetil-5-nitro-2-indanamina (108)**. Se añadió gota a gota  $\text{HNO}_3$  conc. (70%, 22,6 ml, 357 mmoles) a una solución agitada del indano **107** (15,54 g, 95,8 mmoles) en TFA (90 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 48 h. La solución se vertió en hielo/agua (1 l) y se ajustó el pH a 10 con  $\text{NH}_3$  conc. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 150 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar la 5-nitroindanamina bruta **108** que contenía aprox. 5% del 4-nitro-isómero correspondiente. Una pequeña porción se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, a fin de obtener la 5-nitroindanamina **108** como un aceite:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.03-8.06 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H, H-7), 3.23-3.30 (m, 1 H, H-2), 3.12-3.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97-3.03 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 [s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]. Cristalizó la sal hidrocloreto como un polvo de color canela, pf 223-227 °C. Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 54.4; H, 6.2; N, 11.5. Encontrado: C, 55.0; H, 6.3; N, 11.4%.

***N*-[2-(Dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]acetamida (109)**. Una solución de la nitroindanamina bruta **108** (19,82 g, 95,8 mmoles) en EtOH (200 ml) y Pd/C (500 mg) se agitó en lotes de 2 x 100 ml bajo  $\text{H}_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. Los lotes combinados se filtraron a través de Celita, y se lavaron con EtOH caliente (1 l) seguido por DMF (100 ml). Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en dioxano (130 ml), y se añadió gota a gota  $\text{Ac}_2\text{O}$  (19 ml, 190 mmoles). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con agua (200 ml), se ajustó el pH a 10 con  $\text{NH}_3$  conc, y se agitó la mezcla durante 30 min. Se filtró el precipitado, se lavó con agua (50 ml) y secó para dar la 5-acetamida **109** pura (15,38 g, 73%) como un polvo de color canela: pf 94-96 °C;  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.42 (br s, 1 H, NH), 7.08-7.14 (m, 3 H, H-4, H-6, H-7), 2.97-3.08 (m, 3 H, H-2,  $\text{CH}_2$ ), 2.78-2.89 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 [s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.15 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  168.3, 142.8, 137.9, 136.3, 124.5, 118.5, 116.6, 68.1, 43.8 (2), 37.7, 37.1, 24.5. Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.1; H, 8.5; N, 11.9. Encontrado: C, 66.1; H, 8.5; N, 11.9%.

***N*²,*N*²-Dimetil-6-nitro-2,5-indanodiamina (110)**. Una solución de  $\text{HNO}_3$  conc. (70%, 13,4 ml, 211 mmoles) en TFA (15 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de la acetamida **109** (15,38 g, 70,5 mmoles) en TFA (120 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. La solución se vertió en hielo/agua (1,2 l) y se ajustó el pH a 10 con  $\text{NH}_3$  conc. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 150 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se filtró a través de una columna corta de sílice, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar una mezcla 6:1 de *N*-[2-(dimetilamino)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]acetamida y *N*-[2-(dimetilamino)-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]-acetamida (16,7 g, 90%). Una solución de la mezcla de acetamidas (16,7 g, 63,4 mmoles) en EtOH (300 ml) y HCl conc. (70 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla y se evaporó el EtOH. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se

ajustó el pH a 9 con NH<sub>3</sub> conc. El precipitado se filtró, se lavó con agua (40 ml), se secó y se recristalizó en EtOAc/éter pet. para dar la 6-nitroanilina pura **110** (8,12 g, 52%) como un sólido rojo: pf 119-121 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.91 (s, 1 H, H-7), 6.61 (s, 1 H, H-4), 6.00 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.95-3.06 (m, 3 H, H-2, CH<sub>2</sub>), 2.74-2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.29 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR

5 δ 151.8, 144.4, 131.6, 131.4, 121.0, 113.6, 67.8, 43.8 (2), 37.9, 36.2. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.7; H, 6.8; N, 19.0. Encontrado: C, 59.5; H, 6.9; N, 18.9%.

***N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina 1-óxido (111).**

Una mezcla de la nitroanilina **110** (0,50 g, 2,3 mmoles) y cianamida (0,4 g, 9,0 mmoles) se mezcló a 80°C, se añadió gota a gota HCl conc. (5 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se añadió una parte alícuota adicional de cianamida (0,4 g, 9,0 mmoles) y HCl conc. (1 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla, y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (30 ml), se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml), y se secó. El residuo se filtró a través de un pequeño taco de sílice, eluyendo con 10% MeOH/DCM, y se evaporó el disolvente para dar el 1-óxido **111** (246 mg, 44%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 212-216 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.93 (s, 1 H, H-9), 7.34 (s, 1 H, H-5), 7.11 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.03-3.18 (m, 3 H, H-7, CH<sub>2</sub>), 2.79-2.89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.22 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.9, 152.0, 148.6, 140.5, 128.9, 120.0, 114.1, 67.0, 43.2 (2), 37.0, 36.1. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O·½H<sub>2</sub>O: C, 56.7; H, 6.3; N, 27.5. Encontrado: C, 56.9; H, 6.0; N, 27.4%.

10  
15  
20

**Ejemplo 95**

**3-Cloro-*N,N*-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-6-amina 1-óxido (112).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (100 mg, 1,4 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **111** (320 mg, 1,3 mmoles) en TFA (10 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 1 h. Se vertió la solución en hielo/agua (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (5 ml) y DMF (3 gotas), y se agitó a 80°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El filtrado se neutralizó con NH<sub>3</sub> conc. y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar el cloruro **112** (245 mg, 71%) como un sólido amarillo claro: pf (DCM) 160-165 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.19 (s, 1 H, H-9), 7.73 (s, 1 H; H-5), 3.25-3.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.15-3.23 (m, 1 H, H-7), 3.02-3.11 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.34 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 156.1, 154.0, 147.8, 147.4, 133.0, 122.7, 114.8, 67.5, 43.8 (2), 38.1, 37.7. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 54.5; H, 5.0; N, 21.2. Encontrado: C, 54.6; H, 4.9; N, 21.3%.

25  
30  
35

**Ejemplo 96**

***N*<sup>3</sup>-Etil-*N*<sup>7</sup>,*N*<sup>7</sup>-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina 1-óxido (113).** Se añadió etilamina acuosa (70%, 0,35 ml, 4,4 mmoles) a una solución agitada

de cloruro **112** (240 mg, 0,9 mmoles) en DME (20 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **113** (203 mg, 84%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 187-190 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.05 (s, 1 H, H-9), 7.37 (s, 1 H, H-5), 5.14 (br s, 1 H, NH), 3.54 (dq, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.06-3.21 (m, 3 H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.89-2.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.32 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 152.1, 148.9, 140.9, 130.0, 120.8, 115.0, 67.7, 43.9 (2), 38.0, 37.1, 36.3, 14.8. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: C, 61.5; H, 7.0; N, 25.6. Encontrado: C, 61.3; H, 7.1; N, 25.5%.

#### 10 Ejemplo 97

**N<sup>3</sup>-Etil-N<sup>7</sup>,N<sup>7</sup>-dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1,4-dióxido (114).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,35 ml, aprox. 6,9 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,0 ml, 6,9 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **113** (188 mg, 0,7 mmoles) y TFA (0,26 ml, 3,4 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **113** (175 mg, 93%) y (ii) el-1,4-dióxido **114** (8 mg, 4%) como una goma roja: <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (s, 1 H, H-9), 8.08 (s, 1 H, H-5), 6.98 (br s, 1 H, NH), 3.63 (dq, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.15-3.30 (m, 3 H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.95-3.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.33 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* 290 (MH<sup>+</sup>, 20%), 274 (5); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 290.1617, encontrado 290.1607.

#### 25 Ejemplo 98

##### **7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina 1-óxido (115).**

Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (240 mg, 0,21 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> y agitada del cloruro **112** (150 mg, 1,9 mmoles) y SnEt<sub>4</sub> (800 mg, 3,4 mmoles) en DME (55 ml), y se agitó la mezcla a 85°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. Se enfrió la mezcla, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **115** (250 mg, 47%) como un sólido pardo inestable: <sup>1</sup>H NMR δ 8.23 (s, 1 H, H-9), 7.73 (s, 1 H, H-5), 3.04-3.33 (m, 5 H, H-6, H-7, H-8) 3.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.35 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 167.2, 152.2, 147.6, 146.3, 132.4, 122.9, 114.6, 67.6, 43.8 (2), 38.0, 37.6, 30.6, 12.3; HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O (M<sup>+</sup>) *m/z* 258.1481, encontrado 258.1473.

#### 35 Ejemplo 99

##### **7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido**

**(116).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,47 ml, aprox. 9,7 mmoles) a una solución agitada

de TFAA (1,35 ml, 9,7 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución del 1-óxido **115** (250 mg, 0,97 mmoles) y TFA (0,16 ml, 2,07 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 5 h. la solución se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **116** (55 mg, 21%) como un sólido pardo inestable: <sup>1</sup>H NMR δ 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.25 (s, 1 H, H-5), 3.07-3.37 (m, 7 H, H-6, H-7, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.36 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 274.1430, encontrado 274.1428.

### Ejemplo 100

**(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)metanol (124).** **1,2-bis(Bromometil)-4-nitrobenzoceno (118).** Se añadió KNO<sub>3</sub> (33,0 g, 330 mmoles) en pequeñas porciones, a lo largo de 1 hora, a una solución agitada de 1,2-bis(bromometil)benzoceno (**117**) (72,2 g, 300 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (600 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h. Se vertió la mezcla en hielo y se agitó a 0°C durante 2 h. Se filtró el sólido, se lavó con agua varias veces y se secó para dar el nitrobenzoceno **118** (63,1 g, 68%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 73-74°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 8.15 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1 H, H-5), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-6), 4.67 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 4.66 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br); <sup>13</sup>C NMR δ 148.0, 143.4, 138.3, 132.1, 125.9, 124.1, 28.0, 27.5. Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NBr<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 31.1; H, 2.3; N, 4.5. Encontrado: C, 31.1; H, 2.3; N, 4.5%.

**Ácido 5-nitro-2-indanocarboxílico (119).** Se añadió malonato de dietilo (9,10 ml, 60,0 mmoles) a una suspensión agitada de NaH (60% en aceite, 3,02 g, 126 mmoles) en Et<sub>2</sub>O seco (500 ml) a 20°C bajo N<sub>2</sub> y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió 1,2-bis(bromometil)-4-nitrobenzoceno (**118**) (18,5 g, 60,0 mmoles) y se agitó la mezcla a 20°C durante 24 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1 M. Se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se trató con NaOH 2 M (100 ml) en EtOH (100 ml) a 20°C durante 15 h. Se evaporó la mayor parte del disolvente, se añadió DCM (300 ml), y la mezcla se acidificó con HCl 1M. La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar un sólido pardo que se suspendió en xileno (200 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 90 min. Se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-20%) de EtOAc/éter pet. para dar el ácido **119** (2,44 g, 20%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/éter pet.) 115-117 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 9.10 (br s, 1 H, CO<sub>2</sub>H), 8.06-8.11 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-7), 3.30-3.56 (m, 5 H, H-1, H-2, H-3); <sup>13</sup>C NMR δ 180.0, 149.0, 147.6, 143.1, 124.8, 122.7, 119.6, 43.3, 35.9, 35.7. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>: C, 58.0; H, 4.4; N, 6.8. Encontrado: C, 58.2; H, 4.5; N, 6.8%. **(5-Nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol (120).** Se añadió BH<sub>3</sub>-DMS (10 M,

1,30 ml, 13,0 mmoles) a una solución agitada del ácido **119** (2,07 g, 10,0 mmoles) en THF seco (30 ml) a 20°C bajo N<sub>2</sub> y se agitó la mixtura a 20°C durante 30 min. La reacción se extinguió con MeOH y se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-20%) de EtOAc/éter pet. para dar el alcohol

5 **120** (1,13 g, 59%) como un aceite: <sup>1</sup>H NMR δ 8.01-8.07 (m, 2 H, H-4, H-6), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-7), 3.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.09-3.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.76-2.91 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH); HRMS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 193.0739, encontrado 193.0733.

**Acetato de [5-Acetilamino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol (121).** Una solución del nitroindanol **120** (0,54 g, 2,77 mmoles) en MeOH (70 ml) y 5% Pd/C (100 mg) se agitó

10 bajo H<sub>2</sub> (60 psi) (413,4 kPa) durante 16 h. La mixtura se filtró a través de Celita, se lavó con MeOH y se evaporó el disolvente para dar el derivado de anilina correspondiente, que se trató con Ac<sub>2</sub>O (5 ml, 53,0 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (5 ml, 36,0 mmoles) en DCM (50 ml) a 20°C durante 28 h. La mixtura se repartió entre EtOAc y agua y la fracción orgánica se lavó con

15 agua, se secó y se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (30-50%) de EtOAc/éter pet. para dar el acetato **121** (0,38 g, 56%) como un aceite: <sup>1</sup>H NMR δ 7.44 (s, 1 H, H-4), 7.26 (br s, 1 H, NH), 7.09-7.17 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.99-3.09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.87 (m, 3 H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>) 2.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 171.2, 168.2, 143.3, 138.4, 136.4, 124.7, 118.5, 116.7, 67.5, 38.5, 36.0, 35.4, 24.5, 20.9; HRMS calculado para

20 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>) *m/z* 247.1208, encontrado 247.1204.

**Acetato de [5-(acetilamino)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]metilo (122).** Se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> conc. (70%, 3,0 ml, 33,3 mmoles) (durante 20 minutos) a una solución agitada de **121** (1,45 g, 5,85 mmoles) en TFA (30 ml) a 20°C y la mixtura de reacción se agitó durante 15 min a 20°C. La mixtura se vertió en hielo/agua (300 ml), se agitó durante 30

25 min y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La evaporación del disolvente dio el acetato bruto **122** (1,60 g, 94%), que contenía aprox. 8% del 4-nitroisómero que se separó por recristalización en éter, para dar el acetato **122** como un sólido de color canela: pf (éter 106-107 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 10.36 (br s, 1 H, NH), 8.58 (s, 1 H, H-7), 8.03 (s, 1 H, H-4), 4.05-4.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.06-3.22 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73-2.94 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH), 2.27 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (s,

30 3 H, COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 171.0, 169.0, 152.3, 137.9, 135.5, 134.0, 121.4, 117.8, 66.7, 38.5, 36.5, 35.1, 25.6, 20.8. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 57.5; H, 5.5; N, 9.6. Encontrado: C, 57.7; H, 5.4; N, 9.7%.

**(5-Amino-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanol (123).** Una mixtura del acetato **122** (5,60 g, 19,2 mmoles) y HCl 5 M (80 ml) en MeOH (80 ml) se agitó a la temperatura de

35 reflujo durante 30 min. Se evaporó el disolvente para dar la sal hidrocioruro de **123** (4,42 g, 94%) como un sólido anaranjado: pf (MeOH) 143-145°C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.73 (s, 1 H, H-7), 7.43 (br s, 4 H, NH<sub>2</sub>, OH, HCl), 6.84 (s, 1 H, H-4), 3.31-3.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.77-2.90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.44-2.64 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 153.2, 145.7 131.4,



129.1, 119.8, 113.7, 63.8, 41.5, 35.2, 33.6; HRMS calculado para  $C_{10}H_{12}N_2O_3(M^+)$   $m/z$  208.0848, encontrado 208.0850. Análisis calculado para  $C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$ : C, 49.1; H, 5.4; N, 11.5. Encontrado: C, 49.4; H, 5.4; N, 11.5%.

**(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)metanol (124).** Una  
 5 mezcla de la nitroanilina **123** (4,43 g, 17,8 mmoles) y cianamida (3,51 g, 83,6 mmoles) se  
 mezclaron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (8,21 ml) y se  
 agitó la mezcla a 65-70°C durante 90 min. Se añadió una solución de NaOH 7,5 M (72 ml)  
 hasta reacción fuertemente básica de la mezcla y se agitó la mezcla a 90-98°C durante 45  
 10 min. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (50 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y  
 se secó para dar el 1-óxido **124** (3,67 g, 89%) como un sólido verde-amarillo: pf  
 (DCM/MeOH) 255-257 °C;  $^1H$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  7.93 (s, 1 H, H-9), 7.33 (s, 1 H, H-5), 7.10  
 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.67 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.40 (dd,  $J$  = 6.5 Hz, 5.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.99-  
 3.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73-2.85 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.52-2.63 (m, 1 H, CH);  $^{13}C$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$   
 159.9, 153.5, 148.6, 141.9, 128.8, 120.1, 114.1, 63.7, 41.6, 35.3, 34.6. Análisis calculado  
 15 para  $C_{11}H_{12}N_4O_2 \cdot \frac{1}{4}CH_3OH$ : C, 56.2; H, 5.5; N, 23.3. Encontrado: C, 56.7; H, 5.4; N, 23.2%.

#### Ejemplo 101

**(3-Bromo-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)metanol (125).** Se  
 añadió NaNO<sub>2</sub> (23 mg, 0,33 mmoles) a una mezcla agitada de la amina **124** (77 mg, 0,33  
 mmoles), HBr (48%, 2 ml) y DMF (2 ml) a 20°C y se agitó la mezcla a 20°C durante 1 h. Se  
 20 añadió CuBr (57 mg, 0,40 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 90 min.  
 La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La solución orgánica  
 se secó y se evaporó el disolvente para dar un aceite anaranjado, que se purificó por cromatografía,  
 eluyendo con un gradiente (0-30%) de EtOAc/éter pet., para dar el bromuro **125** (40  
 mg, 41%) como un aceite:  $^1H$  NMR  $\delta$  8.19 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 3.72 (d,  $J$  = 6.5  
 25 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.22-3.33 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.96-3.08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.89 (m, 1 H, CH),  
 no se detectó OH; HRMS calculado para  $C_{11}H_{10}^{79}BrN_3O_2 (M^+)$   $m/z$  294.9956, encontrado  
 294.9949; calculado para  $C_{11}H_{10}^{81}BrN_3O_2 (M^+)$   $m/z$  296.9936, encontrado 296.9943.

#### Ejemplo 102

**[3-(Etilamino)-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il]metanol (126).** Una mezcla del bromuro **125** (91 mg, 0,31 mmoles), etilamina al 70% (0,5 ml) y DME  
 30 (3 ml) se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa de  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó el disolvente para dar el com-  
 puesto **126** (74 mg, 92%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc) 150 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  8.07 (s, 1  
 H, H-9). 7.40 (s, 1 H, H-5), 5.07 (br s, 1 H, NH), 3.64-3.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.50-3.58 (m, 2 H,  
 35 CH<sub>2</sub>N), 3.11-3.21 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.71-2.93 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.29 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>),  
 no se detectó OH; HRMS calculado para  $C_{13}H_{16} N_4O_2 (M^+)$   $m/z$  260.1271, encontrado  
 260.1273.

#### Ejemplo 103

**[3-(Etilamino)-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il]metanol (127).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,0 ml, aprox. 20,0 mmoles) a una solución agitada del 1-óxido **126** (71 mg, 0,27 mmoles) en HOAc (3 ml) a 50°C y la reacción se agitó a 50°C durante 20 h. La mixtura se diluyó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-4%) de MeOH/DCM, para dar el 1,4-dióxido **127** (11 mg, 15%) como un sólido rojo: pf (MeOH/DCM) 153-155 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.10 (s, 1 H, H-9), 8.05 (s, 1 H, H-5), 7.01 (br s, 1 H, NH), 3.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.59-3.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.15-3.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.90-3.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.86 (m, 1 H, CH), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), no se detectó OH; HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub> N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 276.1222, encontrado 276.1222.

#### Ejemplo 104

##### Preparación alternativa de (3-amino-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e]-[1,2,4]triazin-7-il]metanol (124).

**Ácido 2-indanocarboxílico (129).** Una mixtura de 2-indanocarbonitrilo (**128**) (Ksander, G.M. et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 4677) (55,1 g, 0,385 moles), HCl conc. (100 ml) y dioxano (500 ml) se agitó a 60-70°C durante 41 h. Se enfrió la mixtura y se evaporó el dioxano para dar un residuo, que se suspendió en HCl 1M (300 ml) y se agitó a 20°C durante 15 h. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para dar el ácido **129** (54,1 g, 87%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.) 128°C [bibliografía (Baeyer, A. & Perkin W.H., Chem. Ber. **1884**, 17, 122) pf 130.2 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 10.50 (br s, 1 H, CO<sub>2</sub>H), 7.14-7.25 (m, 4 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 3.21-3.43 (m, 5 H, H-1, H-2, H-3).

##### Ácido 5-nitro-2-indanocarboxílico (119) y ácido 4-nitro-2-indanocarboxílico (130).

Se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> al 70% (46 ml, 798 mmoles) (a lo largo de 2 h 40 min) a una solución agitada del ácido **129** (21,6 g, 133 mmoles) en TFA (240 ml) a 0°C y la solución se agitó a 0°C durante 2 h 30 min. La mixtura se vertió en hielo (1,5 l) y se agitó durante 30 min. La mixtura se extrajo con DCM (3 x 200 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-30%) de EtOAc/éter pet., para dar una mixtura (relación 2,2:1) de 5-nitroindano **119** y 4-nitroindano **130** isómeros (23,4 g, 85%) como un sólido amarillo. La cromatografía de una pequeña muestra dio (i) **119** como un sólido amarillo, espectroscópicamente idéntico a los datos comunicados anteriormente (véase Ejemplo 99); y (ii) 4-nitroindano (**130**) en forma de agujas: pf (EtOAc/éter pet.) 151-153 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.04 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.6 Hz, 1 H, H-5), 7.52 (dd, *J* = 7.4 Hz, 0.6 Hz, 1 H, H-7), 7.36 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-6), 3.72-3.86 (m, 2 H, H-3), 3.31-3.52 (m, 3 H, H-1, H-2), no se detectó CO<sub>2</sub>H. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>: C, 58.0; H, 4.4; N, 6.8. Encontrado: C, 58.1; H, 4.4; N, 6.8%.

**(5-Nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metanol (120) y 4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metanol (131).** Se añadió gota a gota  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$  (10 M, 14,7 ml, 147 mmoles) (a lo largo de 20 min) a una solución agitada de los ácidos **119** y **130** (relación 2,2:1) (23,4 g, 113 mmoles) en THF (150 ml) a 20°C bajo  $\text{N}_2$  y la solución se agitó durante 90 min. La reacción se extinguió con MeOH (150 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-30%) de EtOAc/éter pet., para dar una mezcla (relación 2,0:1) de los alcoholes **120** y **131** (20,9 g, 96%) como un aceite que se utilizó sin purificación ulterior.

**Acetato de [5-(acetilamino)-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-yodometilo (122).** Dos lotes de los nitroindanos **120** y **131** (20,9 g, 109 mmoles) en MeOH (200 ml) se agitaron con 5% Pd/C (500 mg) bajo  $\text{H}_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. Las mezclas se combinaron y se filtraron a través de Celita, se lavaron con MeOH y se evaporó el disolvente para dar el derivado de anilina correspondiente, que se trató con  $\text{Ac}_2\text{O}$  (103 ml, 1,09 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (182 ml, 1,31 moles) en DCM (400 ml) a 20°C durante 25 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en TFA (200 ml) y  $\text{HNO}_3$  al 70% (20,0 ml, 222 mmoles), se añadió gota a gota (durante 1 hora) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos más. La mezcla se vertió en hielo/agua (800 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-25%) de EtOAc/éter pet., para dar el acetato **122** (16,5 g, 52%) como un sólido de color canela, espectroscópicamente idéntico a la muestra preparada anteriormente (Ejemplo 99).

**(5-Amino-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metanol (123).** Véase el Ejemplo 100.

**(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol (124).** Véase el Ejemplo 100.

#### **Ejemplo 105**

**7-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (132).** Se añadió gota a gota  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (22,1 ml, 127 mmoles) (durante 30 min) a una mezcla del alcohol **124** (8,56 g, 36,9 mmoles) y TBDMSCl (8,34 g, 55,3 mmoles) en DMF (100 ml) a 20°C y se agitó la mezcla a 20°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo en agua (400 ml) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se filtró el sólido, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó para dar el sililéter **132** (12,1 g, 94%): pf (MeOH/EtOAc) 169-171 °C;  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  7.93 (s, 1 H, H-9), 7.34 (s, 1 H, H-5), 7.10 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.55-3.63 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.20-3.12 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72-2.84 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58-2.68 (m, 1 H, H-7), 0.83 [s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.02 [s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ];  $^{13}\text{C}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  159.8, 153.2, 148.6, 141.6, 128.7, 120.1, 114.1, 65.2, 41.3, 35.1, 34.3, 25.6 (3), 17.8, -5.52 (2). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ : C, 58.9; H, 7.6; N, 16.2. Encontrado. C, 58.7; H, 7.6; N, 16.6%.

**Ejemplo 106**

**7-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-yodo-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (133) y 7-({[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (134).** Se añadió nitrito de *terc*-butilo (3,26 ml, 27,4 mmoles) a una suspensión agitada de la amina **132** (2,82 g, 8,15 mmoles) en THF (100 ml) a 20°C y se agitó la mixtura durante 5 min. Se añadieron diyodometano (3,26 ml), 40,4 mmoles) y CuI (164 mg, 0,82 mmoles) y se agitó la mixtura a la temperatura de reflujo durante 95 min. Se enfrió la mixtura y se repartió entre EtOAc y agua. La solución orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) el yoduro **133** (2,27 g, 61%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/éter pet.) 108-109 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.15 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 3.59-3;67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.13-3.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.93-3.05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73-2.84 (m, 1 H, H-7), 0.86 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 155.2, 149.6, 147.6, 133.5, 122.5, 121.7, 114.6, 65.3. 41.9, 36.0. 35.7, 25.8 (3), 18.2, -5.43 (2). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 44.6; H, 5.3; N, 9.2. Encontrado: C, 45.1; H, 5.4; N, 9.2%; y (ii) 1-óxido **134** (0.32 g, 12%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/éter pet.) 120-122 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.91 (s, 1 H, H-3), 8.26 (s, 1 H, H-9), 7.80 (s, 1 H, H-5), 3.61-3.69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.16-3.27 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.96-3.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.74-2.85 (m, 1 H, H-7), 0.86 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 154.2, 153.0. 149.4, 147.3, 134.6, 123.4, 114.6, 65.3, 41.9, 35.9, 35.6, 25.8 (3), 18.2, -5.43 (2). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si·¼H<sub>2</sub>O: C, 60.8; H, 7.7; N, 12.5. Encontrado: C, 60.8; H, 7.4; N, 12.5%.

**Ejemplo 107**

**7-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-etil-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina 1-óxido (135).** Se añadieron Et<sub>4</sub>SN (1,47 ml, 7,5 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (154 mg, 0,99 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> y agitada del yoduro **133** (2,27 g, 4,97 mmoles) en dioxano seco (30 ml) a 20°C y la mixtura de reacción se agitó a la temperatura de reflujo bajo N<sub>2</sub>. Después de 5 h se añadieron cantidades adicionales de Et<sub>4</sub>Sn (1,5 ml, 7,5 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150 mg, 0,98 mmoles) y se agitó la mixtura a la temperatura de reflujo durante 5 h. Se enfrió la mixtura y se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de EtOAc/éter pet., para dar el 1-óxido **135** (1.57 g, 88%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/éter pet.) 63-65 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.23 (s, 1 H, H-9), 7.72 (s, 1 H, H-5), 3.59-3.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.14-3.24 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.92-3.06 (m, 4 H, H-6, H-8), 2.72-2.83 (m, 1 H, H-7), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 63.5; H, 8.1; N, 11.7. Encontrado: C, 63.3; H, 8.2; N, 11.4%.

**Ejemplo 108**

**(3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)metanol (136).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,5 ml, aprox. 30,0 mmoles) a una solución agitada del 1-óxido **135** (273 mg, 0,76 mmoles) y HOAc (6 ml) a 50°C y la reacción se agitó a 80°C durante 20 h. Se enfrió la mixtura, se añadió agua (50 ml) y la mixtura se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar un aceite amarillo que se trató con Et<sub>3</sub>N (3 ml) en MeOH (20 ml) a 20°C durante 66 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **136** (35 mg, 18%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 157-158 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.31 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 3.72 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.25-3:35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.92 (m, 1 H, H-7H), 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), no se detectó OH; HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NH<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 261.1113, encontrado 261.1115. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 59.8; H, 5.8; N, 16.1. Encontrado: C, 59.6; H, 5.9; N, 15.9%.

#### Ejemplo 109

**3-Alil-7-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (137).** Se añadieron alitributilestaño (4,35 ml, 14,1 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,72 g, 0,64 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> y agitada del yoduro **133** (5,88 g, 12,9 mmoles) en DME (80 ml) a 20°C, y la mixtura de reacción se agitó a la temperatura de reflujo bajo N<sub>2</sub> durante 8 h. La mixtura de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de EtOAc/éter pet., para dar el alqueno **137** (4,75 g, 99%) como un sólido amarillo: pf (EtOAc/éter pet.) 49-52 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.23 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 6.17-6.24 (m, 1 H, CH), 5.20-5.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.75-3.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.59-3.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.13-3.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.92-3.04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.84 (m, 1 H, H-7), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 164.1, 154.1, 148.3, 147.6, 133.0, 132.4, 123.0, 118.2, 114.5, 65.4, 42.0, 41.7, 35.8, 35.5, 25.8 (3), 18.3, -5.41 (2); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si (MH<sup>+</sup>) *m/z* 372.2107, encontrado 372.2110. Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si·¼H<sub>2</sub>O: C, 63.9; H, 7.9; N, 11.2. Encontrado: C, 63.9; H, 7.7; N, 10.8%.

#### Ejemplo 110

**3-[7-((*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi)metil]-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol (138).** Una solución de 9-BBN (0,5 M, 32,5 ml, 16,3 mmoles) en THF se añadió a una solución agitada del alqueno **137** (4,02 g, 10,8 mmoles) en THF (50 ml) a 20°C bajo N<sub>2</sub> y se agitó la mixtura a 20°C durante 30 min. Se enfrió la mixtura a 0°C, se añadieron cuidadosamente una solución de acetato de sodio (3 M, 25 ml, 75 mmoles) y a continuación H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 25 ml, 468 mmoles) y se agitó durante 10 min. Se añadió MeOH (100 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 20 min. La mixtura se repartió entre solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y EtOAc. Se secó la fracción orgánica combinada y se

evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, utilizando un gradiente (50-70%) de EtOAc/éter pet., para dar el alcohol **138** (2,08 g, 49%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/éter pet.) 93-94 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.22 (s, 1 H, H-9), 7.72 (s, 1 H, H-5), 3.79 (br q, *J* = 5.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.59-3.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.12-3.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.93-3.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73-2.84 (m, 1 H, H-7). 2.30 (br s, 1 H, OH), 2.11-2.21 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 165.7, 154.2, 148.3, 147.3, 132.3, 122.8, 114.5, 65.4, 62.2, 42.0, 35.8, 35.5, 34.0, 30.6, 25.8 (3), 18.3, -5.41 (2). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si·¼%<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O: C, 61.7; H, 8.0; N, 10.8. Encontrado: C, 61.5; H, 7.8; N, 10.9%.

#### Ejemplo 111

**7-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (139)**. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (54 µl, 1,32 mmoles) a una solución agitada del alcohol **138** (467 mg, 1,20 mmoles) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,42 ml, 2,40 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C, y la solución se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió agua (15 ml) y la mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fracción orgánica se lavó con una solución diluida de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml) y agua (30 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo al que se añadió morfolina (1,05 ml, 12,0 mmoles) en DMF (10 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 70 h. La solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml) y agua (30 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-30%) de EtOAc/DCM, para dar el 1-óxido **139** (492 mg, 67%) como un aceite: <sup>1</sup>H NMR δ 8.23 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 3.55-3.67 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>OSi, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.14-3.24 (m, 2 H, H-8), 2.93-3.07 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>, H-6), 2.72-2.84 (m, 1 H, H-7), 2.38-2.51 (m, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.03-2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.87 [s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.04 [s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (MH<sup>+</sup>) *m/z* 459.2791, encontrado 459.2784.

#### Ejemplo 112

**{3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il}metanol (140)**. Una solución de silil-éter **139** (488 mg, 1,07 mmoles) y HCl 1M (1,18 ml) en MeOH (30 ml) se agitó a 20°C durante 3 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el alcohol **140** (357 mg, 88%) como la sal hidrocioruro: pf (MeOH/EtOAc) 210-212 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 11.19 (s, 1 H, HCl), 8.16 (s, 1 H, H-9), 7.80 (s, 1 H, H-5), 4.70 (br s, 1 H, OH), 3.75-3.99 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.33-3.51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.11-3.27 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N, H-8), 2.87-3.11 (m, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.71 (m, 1 H, H-7), 2.22-2.32 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 163.6, 154.2, 148.4, 146.7, 131.8, 122.5, 113.8, 63.5, 63.0 (2), 55.0, 50.9 (2), 41.6, 35.4, 35.1, 33.1, 20.8. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 56.4; H, 6.7; N, 14.4. Encontrado: C, 56.3; H, 6.4; N, 14.6%.

#### Ejemplo 113

**{3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il}metanol (141).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,46 ml, 7,7 mmoles) (durante 5 min) a una solución agitada del 1-óxido **140** (292 mg, 0,77 mmoles) TFA (0,32 ml, 3,9 mmoles), y TFAA (1,24 ml, 7,7 mmoles) en DCM (25 ml) a 20°C, y se agitó la mixtura a 20°C durante 17 h. Se añadieron otra parte alícuota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,46 ml, 7,7 mmoles) y TFAA (1,24 ml, 7,7 mmoles) y se agitó la mixtura durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de NH<sub>3</sub> (2 M, 30 ml) a 0°C y se agitó la mixtura a 0°C durante 10 min, y se agitó luego a 20°C durante 20 min. La mixtura se extrajo con DCM (5 x 80 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **141** (169 mg, 61%) como un sólido anaranjado mate: pf (MeOH/DCM) 112-114 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.26 (s, 1 H, H-5), 3.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.45 (br s, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.21-3.37 (m, 4 H, H-8, CH<sub>2</sub>), 3.00-3.09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.83-2.92 (m, 1 H, H-7), 2.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.39 (br s, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.07-2.15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), no se detectó OH; <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 154.1, 153.7, 149.3, 138.7, 133.5, 115.3, 113.3, 66.0 (2), 63.4, 57.2, 53.0 (2), 41.5, 35.6, 35.1, 28.0, 21.0. HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 361.1876, encontrado 361.1878.

#### Ejemplo 114

**(3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)metanol (142).** Una solución del silil-éter **135** (1,57 g, 4,37 mmoles), y HCl 1N (5 ml) en MeOH (40 ml) se agitó a 20°C durante 1 h. la solución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-2%) de MeOH/DCM, para dar el alcohol **142** (0,84 g, 79%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 122-123 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.13 (s, 1 H, H-9), 7.77 (s, 1 H, H-5), 4.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.42 (dd, *J* = 6.4 Hz, 5.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.11-3.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.86-2.96 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.71 (m, 1 H, H-7), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 165.9, 153.9, 148.1, 146.8, 131.6, 122.5, 113.8, 63.5, 41.6, 35.3, 35.0, 29.6, 11.8. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.7; H, 6.2; N, 17.1. Encontrado: C, 63.9; H, 6.2; N, 17.4%.

#### Ejemplo 115

**3-Etil-7-(4-morfolinilmetil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido (143).** Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,7 mmoles) a una solución agitada del alcohol **142** (347 mg, 1,42 mmoles) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,49 ml, 2,84 mmoles) en DCM (25 ml) a 0°C, y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió agua (25 ml) y la mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fracción orgánica se lavó con solución diluida de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 ml) y agua (25 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo que se trató con morfolina (0,37 ml, 4,3 mmoles) en DMF (10 ml) a 100-110°C durante 10 h. La solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) y agua (30 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó el disolvente.

El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (50-70%) de EtOAc/éter pet., para dar el 1-óxido **143** (398 mg, 89%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc) 111-112 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.24 (s, 1 H, H-9), 7.73 (s, 1 H, H-5), 3.73 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.19-3.29 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.02 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88-2.99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.88 (m, 1 H, H-7), 2.47 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{N}$ ), 2.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  167.1, 153.6, 147.7, 147.6, 132.3, 123.1, 114.7, 67.0 (2), 63.3, 53.9 (2), 37.6, 37.3, 36.7, 30.6, 12.3. Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 65.0; H, 7.1; N, 17.8. Encontrado: C, 64.9; H, 7.1; N, 17.9%.

#### Ejemplo 116

**3-Etil-7-(4-morfolinilmetil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido (144)**. Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 0,95 ml, aprox. 16 mmoles) (durante 10 min) a una solución agitada del 1-óxido **143** (503 mg, 1,6 mmoles) TFAA (2,56 ml, 16,0 mmoles), y TFA (0,66 ml, 8,0 mmoles) en DCM (60 ml) a 20°C y se agitó la mixtura a 20°C durante 7 h. Se añadió solución diluida de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (40 ml) y la mixtura se extrajo con DCM (5 x 80 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar un aceite que se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-2%) de MeOH/DCM, para dar el 1,4-dióxido **144** (87 mg, 21%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 164-165 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.31 (s, 1 H, H-9), 8.25 (s, 1 H, H-5), 3.72 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.17-3.34 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80-2.95 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$ , H-7), 2.45 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{N}$ ), 2.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  155.7, 154.1, 149.5, 139.2, 134.0, 116.3, 114.3, 67.0 (2), 63.1, 53.9 (2), 37.7, 37.2, 36.6, 23.8, 9.2. Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 61.8; H, 6.7; N, 17.0. Encontrado: C, 62.1; H, 6.7; N, 16.8%.

#### Ejemplo 117

**2-(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)etanol (157). Ácido (E)-2-(1-oxo-1H-inden-2(3H)-ilideno)acético (146)**. Una mixtura de la 1-indanona (**145**) (25 g, 190 mmoles), ácido glioxílico (solución acuosa al 50%, 70 g, 470 mmoles) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (6,25 ml) en dioxano (25 ml) se agitaron a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se enfrió la mixtura, el producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido **146** (32,8 g, 92%) como un sólido blanco: pf 201--203 °C [bibliografía (Nagasawa et al., Patente Japonesa 04338358, 1992) 205-206 °C],  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  12.00 (br s, 1 H, OH), 7.73-7.80 (m, 2 H, H-5, H-7), 7.68 (br d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, H-4), 7.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, H-6), 6.55 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHCO}_2$ ), 4.08 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2 H, H-3).

**Ácido 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il) (147)**. Una solución del ácido **146** (10,0 g, 53,1 mmoles) en MeOH (45 ml) y dioxano (150 ml) con Pd/C (10%, 1,0 g) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (40 psi (275,6 kPa)) durante 16 h. La mixtura se filtró a través de Celita y se evaporó el disolvente para dar el ácido **147** como un sólido blanquecino: pf 85-88 °C [bibliografía (Nagasawa et al., Patente Japonesa 04338358, 1992) 89-91 °C];  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.47 (br s, 1 H, OH), 7.08-7.18



(m, 4 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 2.99-3.06 (m, 2 H, H-1, H-3), 2.69-2.74 (m, 1 H, H-2), 2.53-2.60 (m, 2 H, H-1, H-3), 2.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ).

**2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)acetato de etilo (148).** Una solución del ácido **147** (32,0 g, 180 mmoles) en EtOH seco (250 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (2,0 ml) se agitó a la temperatura de reflujo bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se repartió el residuo entre hielo y agua (200 ml) y DCM (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secó y se evaporó el disolvente para dar el éster **148** (33,3 g, 90%) (bibliografía: Tanaka, et. al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2071-2078) como un aceite pardo:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.10-7.21 (m, 4 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.10-3.45 (m, 2 H, H-1, H-3), 2.82-2.94 (m, 1 H, H-2), 2.62-2.68 (m, 2 H, H-1, H-3), 4.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_3$ ).

**2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)etanol (149).** Una solución del éster **148** (68,8 g, 337 mmoles) en THF seco (250 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (20,0 g, 501 mmoles) en THF seco (500 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. Se añadió EtOAc para extinguir el exceso de  $\text{LiAlH}_4$ , se añadió luego solución acuosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%, 1 l) y se separó la fracción orgánica. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar el alcohol **149** (54,5 g, 100%) (bibliografía Tanaka, et. al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2071-2078) como un aceite amarillo:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.16-7.25 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.09-7.14 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.74 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.03-3.10 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.53-2.66 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$ , CH), 1.82 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), no se detectó OH.

**Acetato de 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etilo (150).** Se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (47 ml, 505 mmoles) en DCM (50 ml) durante 1 hora a una solución agitada del alcohol **149** (54,5 g, 337 mmoles), piridina (52 ml, 981 mmoles) y DMAP (1,65 g, 13 moles) en DCM (400 ml) y la solución resultante se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 16 h. Se añadió agua (200 ml), y se agitó la mezcla durante 1 h. La fracción orgánica se lavó con solución acuosa de HCl (1 M, 100 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el acetato **150** (68,4 g, 99%) como un aceite pardo claro:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.16-7.19 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.09-7.14 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.16 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.04-3.10 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.48-2.66 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$ , CH), 2.05 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.85 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  171.1, 143.0 (2), 126.2 (2), 124.4 (2), 63.5, 39.1 (2), 37.0, 34.3, 21.0. Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : C, 76.4; H, 7.9. Encontrado: C, 76.6; H, 7.9%.

**Mixtura de acetato de 2-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etilo (151) y acetato de 2-(4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etilo (152).** Se añadió  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (71 g, 294 mmoles) en porciones a una solución agitada del acetato **150** (30 g, 147 mmoles) en DCM (500 ml) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (500 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se dejó calentar la mezcla resultante a  $20^\circ\text{C}$  y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua/ $\text{NH}_3$  conc. (2,5:1, 3,5 l) y se sepa-

raron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), se secó la capa orgánica combinada, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar una mezcla inseparable de acetato de 2-(5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etilo (**151**) y acetato de 2-(4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etilo (**152**) (relación **151**: **152** = 3:1) (26,5 g, 72%) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación ulterior: Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 62,6; H, 6,1; N, 5,6. Encontrado: C, 62,9; H, 6,1; N, 5,4%.

**Mezcla de acetato de 2-(5-acetamido-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etilo (**153**) y acetato de 2-(4-acetamido-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etilo (**154**).** Una solución de los nitrocompuestos (**151** y **152**) (13,0 g, 52 mmoles) en EtOH (50 ml) y MeOH (50 ml) con Pd/C (10%, 250 mg) se agitó bajo H<sub>2</sub> (45 psi (310,1 kPa)) durante 5 h. La solución se filtró a través de Celita y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano (130 ml), se añadió Ac<sub>2</sub>O (12,3 ml, 130 mmoles), y se agitó la mezcla a 20°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (60 ml) y a continuación solución acuosa de NH<sub>3</sub> (aprox. 7 M, aprox. 50 ml) hasta reacción básica de la solución. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml), se secó la capa orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar una mezcla inseparable de los acetatos **153** y **154** (relación **153**: **154** = 3:1) (13,5 g, 99%) como un aceite anaranjado que se utilizó sin purificación ulterior: HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 262,1443, encontrado 262,1443.

**Acetato de 2-(5-acetamido-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etilo (**155**).** Se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> (70%, 13,6 ml, 214 mmoles) a una solución de los acetatos (**153** y **154**) (27 g, 103 mmoles) en TFA (120 ml) a 0°C y la solución se dejó calentar a 20°C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en hielo/agua (500 ml) y se basificó con NH<sub>3</sub> conc. (aprox. 150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 250 ml), se secó la capa orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se filtró a través de un taco de sílice, eluyendo con 50% EtOAc/éter pet., se evaporó el disolvente y el residuo se recristalizó en EtOAc/éter pet. para dar la acetamida **155** (18,2 g, 55%) como un sólido amarillo claro: pf 89-91 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 10.36 (br s, 1 H, NH), 8.55 (s, 1 H, H-4), 8.01 (s, 1 H, H-7), 4.16 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.06-3.18 (m, 2 H, H-1, H-3), 2.57-2.73 (m, 3 H, H-1, H-2, H-3), 2.27 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 1.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 171.0, 167.0, 153.0, 138.6, 135.4, 133.9, 121.1, 117.6, 63.1, 39.7, 38.2, 37.4, 34.1, 25.6, 21.0. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 58.8; H, 5.9; N, 9.1. Encontrado: C, 59.2; H, 6.0; N, 8.9%

**2-(5-Amino-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etanol (**156**).** Se suspendió la acetamida **155** (24,0 g, 78 mmoles) en MeOH (350 ml), H<sub>2</sub>O (180 ml) y HCl conc. (150 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. La solución anaranjada resultante se enfrió a 20°C y se evaporó el disolvente para dar la nitroanilina **156** (17,4 g, 100%) como un sólido anaranjado: pf 89-91°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.90 (s, 1 H, H-4), 6.62 (s, 1 H, H-7), 6.02 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.96-3.04 (m, 2 H, H-1, H-3), 2.49-2.60 (m, 3 H, H-1,

H-2, H-3), 1.77 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (br s, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  153.4, 144.3, 133.0, 131.2, 120.9, 113.5, 61.7, 39.3, 38.2, 37.7, 37.2. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 59.5; H, 6.4; N, 12.6. Encontrado: C, 59.7; H, 6.3; N, 12.2%.

**2-(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)etanol (157).**

5 Una mezcla de la nitroanilina **156** (17,6 g, 79  $\mu$ moles) y cianamida (19,8 g, 471  $\mu$ moles) se fundió a 60°C y se añadió gota a gota HCl conc. (35 ml). La solución se calentó a 100°C, se agitó durante 1 h, se enfrió a aprox. 50°C y la mezcla se hizo fuertemente básica con solución 7,5 M de NaOH. La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h, se enfrió a 20°C y se diluyó con hielo/agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y Et<sub>2</sub>O (30 ml), y  
10 se secó para dar el 1-óxido **157** (18,4 g, 94%) como un sólido amarillo-verde: pf 230-235°C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  7.92 (s, 1 H, H-9), 7.33 (s, 1 H, H-5), 7.11 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.45 (br s, 1 H, OH), 3.49 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.06-3.15 (m, 2 H, H-6, H-8), 2.59-2.69 (m, 2 H, H-6, H-8), 2.49-2.54 (m, 1H, H-7), 1.63 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>)  $m/z$  246.1117, encontrado 246.1115.

15 **Ejemplo 118**

**2-(3-Yodo-1-óxido-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-7-il)etanol (158).** Se añadió *tert*-BuNO<sub>2</sub> (4,0 ml, 30,6  $\mu$ moles) a una suspensión de la amina **157** (2,5 g, 10,2  $\mu$ moles), CuI (2,04 g, 10,7  $\mu$ moles) e I<sub>2</sub> (1,42 g, 5,6  $\mu$ moles) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 20°C, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> acuoso (5%, 2 x 25 ml), se secó, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar el yoduro **158** (1,49 g, 41%) como un sólido amarillo claro: pf 96-99°C; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  8,15 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 3.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.25-3.33 (m, 2 H, H-6, H-8), 2.68-2.86 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 1.84 (q,  $J =$   
20 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (br s, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  155.1, 149.4, 147.6, 133.5, 122.4, 121.8, 114.5, 61.4, 39.5, 39.2, 37.8, 37.5; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  358.0053, encontrado 358.0053.

**Ejemplo 119**

**3-Yodo-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[5,6-e][1,2,4]-triazina-1-óxido (159).** Se añadió gota a gota dihidropirano (2,6 ml, 28,6  $\mu$ moles) a una solución del alcohol **158** (3,4 g, 9,5  $\mu$ moles) y PPTS (0,60 g, 2,4  $\mu$ moles) en DCM (150 ml) y la solución resultante se agitó a 20°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 50% EtOAc/éter pet., para dar una mezcla de diastereoisómeros del yoduro **159** (4,1 g, 98%) como un sólido amarillo claro: pf 80-82 °C; <sup>1</sup>H  
30 NMR  $\delta$  8.15 (s, 1 H, H-9), 7.70 (s, 1 H, H-5), 4.58-4.60 (m, 1 H, CHO), 3.84-3.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.48-3.54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.24-3.29 (m, 2 H, H-6, H-8), 2.72-2.86 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 1.72-1.88 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.52-1.61 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  155.2, 149.6, 147.6, 133.5, 122.41 y 122.40, 121.8, 114.52 y 114.50, 99.1, 66.0, 62.6, 39.7 y 39.5, 39.4 y 39.2,

38.0, 35.1, 30.8, 25.4, 19.7; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 442.0628, encontrado 442.0630.

#### Ejemplo 120

**3-Etil-7-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]-**  
 5 **triazina-1-óxido (160).** Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,65 g, 0,57 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> del yoduro **159** (2,5 g, 5,7 mmoles) y SnEt<sub>4</sub> (1,7 ml, 8,5 mmoles) en DME (150 ml) bajo N<sub>2</sub> y se calentó la mixtura a 85°C durante 16 h. La mixtura de reacción se enfrió, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 20% EtO-Ac/éter pet., para dar una mixtura de diastereoisómeros del 1-óxido **160** (1,56 g, 80%) como  
 10 un aceite verde claro: <sup>1</sup>H NMR δ 8.22 (s, 1 H, H-9), 7.71 (s, 1 H, H-5), 4.59-4.61 (m, 1 H, CHO), 3.85-3.89 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.49-3.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.24-3.31 (m, 2 H, H-6, H-8), 3.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.64-2.87 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 1.53-1.87 (m, 8 H, 4 × CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 166.5, 153.4, 147.5, 147.1, 131.7, 122.16 y 122.15, 113.8, 98.5, 65.6, 62.0, 39.0 y 38.9, 38.6 y 38.5, 37.4, 34.6, 30.2, 30.1, 24.9, 19.2,  
 15 11.8.

#### Ejemplo 121

**2-(3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol (161).** Se añadió ácido metanosulfónico (3 gotas) a una solución agitada del tetrahidropirani-éter **160** (1,10 g, 3,2 mmoles) en MeOH (30 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 1 h. Se evaporó  
 20 el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **161** (783 mg, 94%) como un sólido amarillo: pf 96-99°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.23 (s, 1 H, H-9), 7.72 (s, 1 H, H-5), 3.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.25-3.33 (m, 2 H, H-6, H-8), 3.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.68-2.86 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 1.84 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.40-1.45 (m, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR δ 167.1, 153.8, 147.9, 147.6,  
 25 132.3, 122.7, 114.3, 61.5, 39.4, 39.1, 37.9, 37.5, 30.6, 12.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 260.1399, encontrado 260.1397.

#### Ejemplo 122

**2-(3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol (162).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,27 ml, aprox. 5,6 mmoles) a una solución agitada de  
 30 TFAA (0,77 mg, 5,6 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **161** (144 mg, 0,56 mmoles) y TFA (0,1 ml, 1,2 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 22 horas, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> hasta reacción básica y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml). La fracción orgánica combinada se agitó con Et<sub>3</sub>N durante 45 min, se  
 35 secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc/éter pet., para dar (i) el material de partida **161** (35 mg, 24%) y (ii) el-1,4-dióxido **162** (92 mg, 60%) como un sólido amarillo: pf 152-155 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.29 (s, 1 H, H-9), 8.24 (s, 1 H, H-5), 3.77-3.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.29-3.38 (m, 2 H, H-6, H-8), 3.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H,

CH<sub>2</sub>), 2.73-2.90 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 1.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR δ 155.8, 154.3, 149.8, 139.2, 133.8, 115.9, 113.9, 61.3, 39.6, 39.1, 37.8, 37.5, 23.9, 9.3. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.1; H, 6.2; N, 15.3. Encontrado: C, 60.8; H, 6.3; N, 14.9%.

### 5 Ejemplo 123

#### **3-Etil-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido**

**(163)**. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,18 ml, 2,3 mmoles) a una solución del alcohol **161** (457 mg, 1,76 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,37 ml, 2,6 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C, y se agitó la mixtura durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de KHCO<sub>3</sub> (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo claro (560 mg, 94%) que se utilizó sin purificación ulterior. Se disolvió el mesilato (560 mg, 1,7 mmoles) en DMF seca (15 ml), y se añadieron morfolina (0,22 ml, 2,5 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,35 ml, 2,5 mmoles). La solución se agitó a 100°C durante 3,5 h, se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **163** (265 mg, 50%) como un aceite pardo: <sup>1</sup>H NMR δ 8.22 (s, 1 H, H-9), 7.71 (s, 1 H, H-5), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.23-3.30 (m, 2 H, H-6, H-8), 3.01 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.75-2.84 (m, 2 H, H-6, H-8), 2.58-2.62 (m, 1 H, H-7), 2.43-2.48 (m, 6 H, 3 × CH<sub>2</sub>N), 1.73-1.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 167.1, 153.8, 147.9, 147.6, 132.3, 122.7, 114.4, 66.9 (2), 57.5, 53.8 (2), 39.4, 39.1, 38.8, 32.0, 30.6, 12.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>) *m/z* 328.1899, encontrado 328.1899.

### 20 Ejemplo 124

#### **3-Etil-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-**

**dióxido (164)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,39 ml, aprox. 8,1 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,12 ml, 8,1 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **163** (265 mg, 0,81 mmoles) y TFA (0,13 ml, 1,7 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4,5 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> hasta reacción básica y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (1-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **163** (62 mg, 23%) y (ii) el-1,4-dióxido **164** (83 mg, 30%) como un sólido amarillo que se convirtió en la sal hidrocloreto: pf 131-133 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 13.40 (br s, 1 H, HCl), 8.30 (s, 1 H, H-9), 8.25 (s, 1 H, H-5), 4.32 (t, *J* = 12.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 2 H, H-6, H-8), 3.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H, H-6, H-8), 3.32-3.39 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.06-3.09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88-2.94 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.67-2.73 (m, 1 H, H-7), 2.25-2.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 156.0, 152.6, 148.2, 139.3, 133.9, 116.3, 114.3, 63.6 (2), 56.5, 52.0 (2), 39.1,

38.6, 37.8, 28.5, 23.9, 9.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 344.1848, encontrado 344.1846.

### Ejemplo 125

#### 7,8,9,10-Tetrahidronafto[2,1-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (170).

5 ***N*-(5,6,7,8-Tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (166)**. Se añadió HNO<sub>3</sub> fumante (8,6 ml, 144 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (50 ml) gota a gota a una solución agitada de α-tetralona (**165**) (20 g, 137 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (300 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 1 h. La solución se vertió en hielo/agua (2 l), se agitó durante 30 min, se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó y se purificó por cromatografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar  
10 (i) 5-nitro-3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona (4,1 g, 16%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 8.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1 H, H-6), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 3.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H-4), 2.74 (dd, *J* = 7.0, 6.2 Hz, 2 H, H-2), 2.17-2.25 (m, 2 H, H-3).

Una solución de 7-nitro-3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona (1,67 g, 8,7 mmoles) en EtOAc/EtOH (1:1, 150 ml), agua (15 ml) y HCl conc. (2 ml) con Pd/C (5%, 500 mg) se agitó  
15 enérgicamente bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La suspensión se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (4 x 10 ml) y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo acuoso se repartió entre DCM y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>, y la fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano (20 ml), y se añadió gota a gota a la solución Ac<sub>2</sub>O (1,8 ml, 19,2 mmoles) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se  
20 diluyó con agua (50 ml), y se repartió entre EtOAc y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. La fracción orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar *N*-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida **166** (1,57 g, 95%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 7.18-7.25 (m, 2 H, H-1, NH), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1 H, H-3), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-4), 2.69-2.77 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.74-1.80 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>). El  
25 procedimiento se repitió varias veces para dar la *N*-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida **166** (10,21 g, 88% global).

***N*-(3-Nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (167)** y ***N*-(1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (168)**. Se añadió gota a gota una solución de KNO<sub>3</sub> (5,73 g, 56,6 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (25 ml) a una solución agitada de la acetanilida **166**  
30 (10,21 g, 53,9 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (150 ml) a 0°C y se agitó la mixtura a 0°C durante 2 h. La mixtura se vertió en hielo/agua (1,5 l) y la suspensión se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-70%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) *N*-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida **167** (840 mg, 7%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 8.10-8.24 (br s, 1 H, NH), 8.44 (s, 1 H, H-4), 7.93 (s, 1 H, H-1), 2.82-2.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.75-2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.83 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>); y (ii) *N*-(1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (**168**) (1,65 g, 13%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 8.04 (br s, 1 H, NH), 7.91 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-3), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-4), 2.78-2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>),

2.72-2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.76-1.83 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>); y (iii) *N*-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (7.58 g, 60%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-3), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H-1), 7.22 (br s, 1 H, NH), 2.87-2.93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.80-2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.76-1.83 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>).

5 **1-Nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenamina (169)**. Una suspensión de la acetamida **168** (835 mg, 4,4 mmoles) en HCl 6 M (50 ml) se agitó a 100°C durante 16 h. La suspensión se enfrió a 20°C, se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó el pH a 8 con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con  
10 EtOAc/éter pet. al 20%, para dar la amina **169** (755 mg, 56%) como un sólido anaranjado: pf (EtOAc/éter pet.) 76-78 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-4), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-3), 4.73 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.76-2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.5; H, 6.3; N, 14.6. Encontrado: C, 62.8; H, 6.1; N, 14.6%.

15 **7,8,9,10-Tetrahidronafto[2,1-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (170)**. Una mezcla de la nitroanilina **169** (0,73 g, 3,8 mmoles) y cianamida (0,63 g, 15,1 mmoles) se mezcló a 100°C, se enfrió a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (5 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta que la mezcla presentó reacción fuertemente básica y se agitó la mezcla a 100°C  
20 durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (50 ml), se filtró, se lavó con agua (2 x 25 ml) y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar la amina **170** (124 mg, 15%) como un polvo amarillo: pf (MeOH) 271 °C (desc.); <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-6), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 7.00 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.36-3.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.75-2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.75 (m, 4  
25 H, 2 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.5, 149.5, 137.3, 133.8, 131.1, 129.9, 123.0, 29.8, 28.7, 22.5, 21.0. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: C, 61.1; H, 5.6; N, 25.9. Encontrado: C, 61.0; H, 5.6; N, 26.0%.

### Ejemplo 126

30 **3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-e][1,2,4]triazina-1-óxido (171)**. Se añadió NaNO<sub>2</sub> (73 mg, 1,0 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **170** (114 mg, 0,5 mmoles) en TFA (5 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 3 h. La solución se vertió en hielo/agua, se agitó 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (10 ml) y DMF (0,2 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se  
35 lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **171** (95 mg, 76%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH) 165-167 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-6), 3.48-

3.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.92-2.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.88 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.6, 148.3, 141.3, 138.6, 133.9, 132.8, 125.0, 31.1, 29.0, 22.6, 21.1. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.0; H, 4.3; N, 17.8. Encontrado: C, 56.3; H, 4.4; N, 17.6%.

#### Ejemplo 127

5 **N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (172)**. Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,12 ml, 1,0 mmoles) a una solución agitada del cloruro **171** (83 mg, 0,4 mmoles) en DME (20 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (50 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **172** (84 mg, 84%) como un sólido amarillo: pf (MeOH) 151-153 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.31-7.36 (m, 2 H, H-5, H-6), 5.75 (br s, 1 H, NH), 3.51-3.55 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.45-3.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (br dd, *J* = 6.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.29 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.75-1.82 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.4, 149.8, 137.4, 134.7, 132.4, 129.1, 123.5, 57.7, 45.0 (2), 38.6, 30.7, 29.3, 23.1, 21.6. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O·½CH<sub>3</sub>OH: C, 61.4; H, 7.6; N, 23.1. Encontrado: C, 61.2; H, 7.4; N, 23.4%.

#### Ejemplo 128

20 **N<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (173)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,12 ml, aprox. 2,4 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,34 ml, 2,4 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **172** (70 mg, 0,2 mmoles) y TFA (95 µl, 1,2 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 6 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **173** (38 mg, 52%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 139-142 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, H-5), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, H-6), 7.38 (br s, 1 H, NH), 3.59-3.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.49-3.55 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.83-2.92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.61-2.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.32 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.80-1.88 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 129

**6,7,8,9-Tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (175)**.  
**3-Nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenamina (174)**. Una suspensión de la nitroacetamida 35 **167** (151 mg, 0,65 mmoles) en HCl 6 M (30 ml) se agitó a 100°C durante 6 h. La suspensión se enfrió a 20°C, se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó el pH a 8 con solución acuosa de NH<sub>3</sub>. La mixtura se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada, y se evaporó el disolvente para dar la amina **174** (113 mg, 100%) como un sólido anaranjado:



<sup>1</sup>H NMR δ 7.83 (s, 1 H, H-4), 7.50 (s, 1 H, H-1), 5.79 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.67-2.73 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.78-1.83 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>).

**6,7,8,9-Tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (175).** Una mezcla de la nitroanilina **174** (0,77 g, 4,0 mmoles) y cianamida (0,68 g, 16,0 mmoles) se mezcló a 100°C, se enfrió a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (5 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta que la mezcla presentó reacción fuertemente básica y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. El precipitado se lavó con agua (3 x 20 ml), se lavó con éter (10 ml) y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar la amina **175** (0,30 g, 35%) como un polvo amarillo: pf: (MeOH/DCM) 270-274 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.83 (s, 1 H, H-10), 7.23 (s, 1 H, H-5), 7.11 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.82-2.89 (m, 4 H, H-6, H-9), 1.72-1.77 (m, 4 H, H-7, H-8); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.8, 146.9, 146.8, 136.2, 128.0, 124.0, 118.1, 29.1, 28.5, 22.0, 21.8. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O·¼H<sub>2</sub>O: C, 59.9; H, 5.7; N, 25.4. Encontrado: C, 60.4; H, 5.5; N, 25.5%.

#### Ejemplo 130

**3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazina-1-óxido (176).** Se añadió en pequeñas porciones NaNO<sub>2</sub> (181 mg, 2,6 mmoles) a una solución agitada de la amina **175** (284 mg, 1,3 mmoles) en TFA (10 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 2 horas. Se vertió la solución en hielo/agua, se agitó 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (10 ml) y DMF (0,1 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **176** (173 mg, 56%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/DCM) 104-106 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.10 (s, 1 H, H-10), 7.65 (s, 1 H, H-5), 2.98-3.05 (m, 4 H, H-6, H-9), 1.86-1.93 (m, 4 H, H-7, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 155.9, 149.5, 145.5, 143.1, 131.8, 126.9, 118.8, 30.2, 29.9, 22.2, 22.0. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 56.0; H, 4.3; N, 17.8. Encontrado: C, 56.2; H, 4.3; N, 17.8%.

#### Ejemplo 131

**N<sup>1</sup>-(1-Óxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (177).** Se añadió N,N-dimetiletanodiamina (0,22 ml, 2,0 mmoles) a una solución agitada del cloruro **176** (157 mg, 0,7 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **177** (167 mg, 87%) como un sólido amarillo: pf (MeOH) 149-151°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7,96 (s, 1H, H-10), 7,29 (s, 1H, H-5), 5,81 (br s, 1H; NH),

3,50-3,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2,85-2,92 (m, 4H, H-6, H-9), 2,56 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.28 [s. 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.81-1.85 (m, 4 H, H-7, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 147.5, 147.0, 136.0, 129.1, 124.9, 119.0, 57.6, 45.1 (2), 38.7, 30.0, 29.3, 22.7, 22.5. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: C, 62.7; H, 7.4; N, 24.4. Encontrado: C, 62.5; H, 7.2; N, 24.3%.

5 **Ejemplo 132**

**N<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (178).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,27 ml, aprox. 5,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,8 ml, 5,3 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se lavó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **177** (153 mg, 0,5 mmoles) y TFA (0,20 ml, 2,7 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **177** (37 mg, 24%) y (ii) el-1,4-dióxido **178** (47 mg, 29%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 148-151 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.02 (s, 1 H, H-10), 7.98 (s, 1 H, H-5), 7.35 (br s, 1 H, NH), 3.63 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.98-3.04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.91-2.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.83-1.92 (m, 4 H, H-7, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 149.4, 148.7, 138.8, 136.5, 128.9, 120.1, 115.8, 57.6, 45.2 (2), 38.9, 30.3, 29.4, 22.3, 22.0. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1½H<sub>2</sub>O: C, 54.5; H, 7.3; N, 21.2. Encontrado: C, 54.4; H, 6.3; N, 20.7%.

20 **Ejemplo 133**

**N-[3-(4-Morfolinil)propil-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (179).** Se añadió 3-(4-morfolinil)propilamina (314 mg, 2,18 mmoles) a una solución agitada del cloruro **176** (171 mg, 0,73 mmoles) en DME (8 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min. La solución se enfrió y se repartió entre EtOAc y solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fracción orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente para dar el 1-óxido **179** (250 mg, 100%) como un sólido anaranjado: pf (EtOAc) 115-116 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.97 (s, 1 H, H-10), 7.29 (s, 1 H, H-5), 6.14 (br s, 1 H, NH), 3.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O) 3.60 (q, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.86-2.95 (m, 4 H, H-6, H-9), 2.45-2.56 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>N), 1.80-1.88 (m, 6 H, H-7, H-8, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.7, 147.5, 147.0, 136.0, 129.1, 124.9, 119.0, 67.0 (2), 57.3, 53.8 (2), 40.8, 30.0, 29.3, 25.3, 22.7, 22.5. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.0; H, 7.3; N, 20.4. Encontrado: C, 62.8; H, 7.4; N, 20.3%.

30 **Ejemplo 134**

**N-[3-(4-Morfolinil)propil-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-e][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (180).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,36 ml, aprox. 6,0 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,96 ml, 6,0 mmoles) en DCM (5 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se añadió luego a una solución agitada del 1-óxido **179** (204 mg, 0,60 mmoles) y TFA (0,24 ml, 3,0 mmoles) en DCM (5 ml) a 0°C. La solución

se agitó a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, leyendo con un gradiente (0-2%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **180** (28 mg, 13%) como un sólido rojo que se convirtió en la sal

5 hidrocioruro: pf (MeOH/DCM) 182-185 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 10.29 (s, 1 H, HCl), 8.35 (br s, 1 H, NH), 7.95 (s, 1 H, H-10), 7.87 (s, 1 H, H-5), 3.92-4.01 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>O), 2.88-3.22 (m, 8 H, 2 x CH<sub>2</sub>N, H-6, H-9), 2.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.00-2.09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.74-1.83 (m, 4 H, H-7, H-8); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 149.2, 147.8, 138.0, 136.1, 128.5, 119.4, 115.0, 63.0 (2), 53.5, 50.9 (2), 37.9, 29.4, 28.5, 22.7, 21.7, 21.6.

10 Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·2H<sub>2</sub>O: C, 46.2; H, 6.7; N, 15.0. Encontrado: C, 46.3; H, 6.4; N, 15.0%.

### Ejemplo 135

**7,8,9,10-Tetrahidro-6H-ciclohepta[g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (186).**

**3-Nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]5-hepten-2-amina (185).** Una solución de HNO<sub>3</sub>

15 fumante (7,5 ml) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 1-benzosuberona (**181**) (20 g, 124,8 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (400 ml) a 0°C. La mixtura se agitó durante 30 min adicionales y se vertió en hielo/agua. La suspensión espesa se extrajo con éter (2 x 200 ml), se secó la fracción orgánica combinada, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-30%) de EtOAc/éter

20 pet., para dar 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]5-hepten-5-ona (14,75 g, 58%) como un polvo de color canela: pf (EtOAc/éter pet.) 81-82°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H-4), 8.26 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, H-2), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-1), 3.02-3.08 (m, 2 H, H-9), 2.78-2.82 (m, 2 H, H-6), 1.92-1.99 (m, 2 H, H-8), 1.83-1.90 (m, 2 H, H-7). Una solución de la cetona (14.7 g, 71.6 mmoles) en EtOAc/EtOH (1:1, 100 mL) y HCl al 20% (50 mL) se agitó

25 enérgicamente bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 5 días. La suspensión se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (4 x 20 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NH<sub>3</sub> diluido, se secó, y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano (300 ml), se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (13,5 ml, 143,2 mmoles). La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con agua (500 ml) y se filtró la suspensión.

30 El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml); la fracción orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (2 x 50 ml), se secó, y se evaporó el disolvente. Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con 50% EtOAc/éter pet., para dar *N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]5-hepten-2-il)acetamida (10,89 g, 75%) como un polvo de color canela: pf 112-114 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H-

35 1), 7.15-7.21 (m, 2 H, H-3, NH), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-4), 2.71-2.77 (m, 4 H, H-5, H-9), 2.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.86 (m, 2 H, H-7), 1.56-1.66 (m, 4 H, H-6, H-8). Se añadió gota a gota una solución de KNO<sub>3</sub> (5,96 g, 58,9 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (25 ml) a una suspensión agitada de la amida (10,89 g, 53,6 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (160 ml) a 0°C y se agitó la

5        mixtura a 0-5°C durante 2 h. La mixtura se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se  
 filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyen-  
 do con un gradiente (20-50%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) *N*-(3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-  
 5*H*-benzo[*a*]hepten-2-il)acetamida (**182**) (2,62 g, 20%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ  
 10.32 (br s, 1 H, NH), 8.52 (s, 1 H, H-4), 7.94 (s, 1 H, H-1), 2.84-2.88 (m, 2 H, H-5), 2.78-  
 2.82 (m, 2 H, H-9), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.80-1.87 (m, 2 H, H-7), 1.61-1.69 (m, 4 H, H-6, H-8);  
 (ii) *N*-(1-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[*a*]ciclohepten-2-il)acetamida (**183**) (0.85 g, 6%)  
 como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 7.81 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-4), 7.77 (br s, 1 H, NH), 7.23  
 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-3), 2.82-2.86 (m, 2 H, H-5), 2.65-2.69 (m, 2 H, H-9), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>),  
 10    1.80-1.88 (m, 2 H, H-7), 1.61-1.73 (m, 4 H, H-6, H-8); y (iii) *N*-(4-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-  
 benzo[*a*]ciclohepten-2-il)acetamida (**184**) (6.91 g, 52%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ  
 7.69 (br d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-3), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-1), 7.24 (br s, 1 H, NH), 2.84-  
 2.88 (m, 2 H, H-5), 2.78-2.81 (m, 2 H, H-9), 2.19 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.81-1.87 (m, 2 H, H-7), 1.61-  
 1.72 (m, 4 H, H-6, H-8).

15        Una suspensión de la 3-nitroacetamida **182** (2,62 g, 10,6 mmoles) en HCl 5 M (100  
 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Se enfrió la suspensión, se diluyó  
 con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó para dar la nitroanilina  
**185** (1,96 g, 90%) como un polvo amarillo: pf 137-139 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.83 (s, 1 H, H-4), 6.55  
 (s, 1 H, H-1), 5.96 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.67-2.73 (m, 4 H, H-5, H-9), 1.76-1.81 (m, 2 H, H-7),  
 20    1.59-1.67 (m, 4 H, H-6, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 153.1, 143.2, 133.0, 129.8, 125.1, 118.5, 36.6,  
 35.4, 32.1, 28.8, 28.2. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.1; H, 6.8; N, 13.6. Encon-  
 trado: C, 64.0; H, 6.5; N, 13.5%.

**7,8,9,10-Tetrahidro-6*H*-ciclohepta[g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (186).**

25        Una mixtura de la nitroanilina **185** (2,26 g, 11,0 mmoles) y cianamida (1,84 g, 43,8 mmoles)  
 se mezcló a 100°C, se enfrió a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (10 ml) y se ca-  
 lentó la mixtura a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mixtura a 50°C, se añadió solución 7,5 M  
 de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mixtura y se agitó la mixtura a 100°C  
 durante 3 h. Se enfrió la mixtura, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x  
 20 ml), se lavó con éter (10 ml) y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo  
 30    con 5% MeOH/DCM para dar la amina **186** (0,26 g, 10%) como un polvo amarillo: pf (Me-  
 OH) 261-265 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.86 (s, 1 H, H-11), 7.29 (s, 1 H, H-5), 7.13 (br s, 2  
 H, NH<sub>2</sub>), 2.84-2.90 (m, 4 H, H-6, H-10), 1.74-1.80 (m, 2 H, H-8), 1.58-1.67 (m, 4 H, H-7, H-9);  
<sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 160.2, 152.8, 147.8, 141.2, 127.9, 124.3, 117.8, 35.6, 35.1, 31.3,  
 29.3, 28.0. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: C, 62.6; H, 6.1; N, 24.3. Encontrado: C, 62.9;  
 35    H, 6.2; N, 24.6%.

**Ejemplo 136**

**3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[g][1,2,4]benzotriazina-1-óxido (187).** Se  
 añadió NaNO<sub>2</sub> (151 mg, 2,2 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la

amina **186** (252 mg, 1,1 mmoles) en TFA (10 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 2 h. La solución se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (10 ml) y DMF (0,1 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. Se enfrió la solución, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **187** (204 mg, 75%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/DCM) 146-148 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (s, 1 H, H-11), 7.67 (s, 1 H, H-5), 2.97-3.03 (m, 4 H, H-6, H-10), 1.85-1.91 (m, 2 H, H-8), 1.70-1.76 (m, 4 H, H-7, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 156.3, 155.2, 148.9, 146.7, 132.0, 126.8, 118.5, 36.9, 36.7, 31.9, 28.2, 28.1. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 57.7; H, 4.8; N, 16.8. Encontrado: C, 57.6; H, 4.9; N, 16.9%.

#### Ejemplo 137

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina (188)**. Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,23 ml, 2,1 mmoles) a una solución agitada del cloruro **187** (178 mg, 0,7 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **188** (204 mg, 95%) como un sólido amarillo: pf (MeOH) 149-152 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.96 (s, 1 H, H-11), 7.31 (s, 1 H, H-5), 5.84 (br s, 1 H, NH), 3.52-3.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.85-2.90 (m, 4 H, H-6, H-10), 2.58 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.28 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.79-1.85 (m, 2 H, H-8), 1.65-1.74 (m, 4 H, H-7, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 159.0, 153.4, 148.0, 142.1, 129.0, 125.0, 118.8, 57.6, 45.1 (2), 38.7, 36.8, 36.2, 32.0, 28.7, 28.4. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O·½H<sub>2</sub>O: C, 61.9; H, 7.8; N, 22.6. Encontrado: C, 62.0; H, 7.8; N, 22.4%.

#### Ejemplo 138

**N<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidro-6H-ciclohepta[g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (189)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,31 ml, aprox. 6,2 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,9 ml, 6,2 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **188** (186 mg, 0,6 mmoles) y TFA (0,24 ml, 3,1 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 16 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **188** (43 mg, 23%) y (ii) el-1,4-dióxido **189** (82 mg, 42%) como un sólido rojo: pf (MeOH) 131-133 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.03 (s, 1 H, H-11), 7.99 (s, 1 H, H-5), 7.36 (br s, 1 H, NH), 3.63 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.98-3.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.91-2.95 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (br t, *J* = 6.0 Hz,

2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.82-1.89 (m, 2 H, H-8), 1.68-1.76 (m, 4 H, H-7, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 154.4, 149.7, 144.7, 137.1, 128.7, 119.8, 115.9, 57.5, 45.2 (2), 38.9, 37.0, 36.2, 31.8, 28.4, 28.2. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 60.0; H, 7.4; N, 21.5. Encontrado: C, 59.9; H, 7.0; N, 21.5%.

5 **Ejemplo 139**

**6,7-Dihidrofuro[3,2-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (195).**

**1-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)etanona (191).** Se añadió AlCl<sub>3</sub> (12,4 g, 93,0 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de AcCl (12,6 ml, 177,7 mmoles) en DCM seco (100 ml) a -10°C y se agitó la mixtura hasta homogeneidad (15 min). La solución se añadió, por medio de una cánula, a una solución agitada de 2,3-dihidro-1-benzofurano (**190**) (11,2 g, 93,0 mmoles) en DCM seco (100 ml) a -10°C y la solución se agitó durante 30 min a -10°C, y se vertió luego en hielo/HCl conc. (5:1 v/v, 1 l). La mixtura se agitó durante 2 h, se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó la fracción orgánica combinada, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-20%) de EtOAc/éter pet., para dar la cetona **191** (14,23 g, 94%) como un sólido blanco: pf 59-60 °C [bibliografía (Dun, J. P., et al., J. Med. Chem 1986, 29, 2326-2329.) pf 60 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H-4), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1 H, H-6), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-7), 4.65 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H-2), 3.18 (br t, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H-3), 2.13 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**N-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)acetamida (192).** Se añadió NH<sub>2</sub>OH·HCl (7,3 g, 105 mmoles) a una solución agitada de la cetona **191** (14,2 g, 87,7 mmoles) y piridina (9,2 ml, 114 mmoles) en MeOH (100 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar la 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etanona-oxima bruta (15,3 g, 99%). Se borboteó HCl gaseoso a través de una solución de la oxima (15,3 g, 86,5 mmoles) en Ac<sub>2</sub>O (16,3 ml, 173 mmoles) y HOAc (54 ml, 865 mmoles), y la solución se mantuvo a 20°C durante 24 h. El precipitado se vertió en hielo/agua, se agitó durante 2 h, se filtró el sólido y se lavó con agua y se secó. La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), el extracto orgánico combinado se secó y se evaporó el disolvente. La suspensión espesa se trató con agua (20 ml) y se evaporó varias veces para eliminar Ac<sub>2</sub>O. Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **192** (7,94 g, 52%) como un sólido blanco: pf 92-93 °C [bibliografía (Blade-Font, A.; de Mas Rocabayera, T. J. Chem. Soc. P1, 1982, 814-848) pf 93 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 7.47 (br s, 1 H, H-4), 7.21 (br s, 1 H, NH), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1 H, H-6), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-7), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H-2), 3.18 (br t, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H-3), 2.13 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**N-(6-Nitro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)acetamida (193).** Se añadió gota a gota una solución de NHO<sub>3</sub> fumante (2,1 ml, 52,0 mmoles) en HOAc (10 ml) a una solución agitada de la acetamida **192** (6,58 g, 37,1 mmoles) en HOAc (100 ml) a 15°C. La mixtura se agitó

a 15°C durante una hora, se vertió luego en hielo/agua (800 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **193** (7,52 g, 91%) como un sólido blanco: pf (EtOAc) 139-140 °C [bibliografía (Schroeder, E.; Lehman, M.; Clemens, R. Patente US 4,411,910, 1983.) pf 141-142 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 10.19 (br s, 1 H, NH), 8.56 (s, 1 H, H-7), 7.53 (s, 1 H, H-4), 4.65 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H-2), 3.30 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2 H, H-3), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.0; H, 4.5; N, 12.6. Encontrado: C, 54.2; H, 4.6; N, 12.6%.

**6-Nitro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilamina (194).** Una suspensión de la acetamida **193** (8,98 g, 40,4 mmoles) y HCl conc. (50 ml) en EtOH (100 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se enfrió la solución, se neutralizó cuidadosamente con solución acuosa de NH<sub>3</sub>, y el precipitado resultante se filtró y secó para dar la nitroanilina **194** (7,27 g, 100%) como un sólido anaranjado: pf (H<sub>2</sub>O) 148-149 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.44 (s, 1 H, H-7), 6.68 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H-4), 5.92 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-2), 3.18 (dt, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2 H, H-3); <sup>13</sup>C NMR δ 151.8, 140.8, 139.0, 131.2, 114.4, 103.4, 71.2, 30.0. Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 53.3; H, 4.5; N, 15.6. Encontrado: C, 53.2; H, 4.5; N, 15.6%.

**6,7-Dihidrofuro[3,2g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (195).** Una mezcla de la nitroanilina **194** (7,27 g, 40,4 mmoles) y cianamida (6,79 g, 162 mmoles) se mezclaron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (15 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (200 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó.

La fracción acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar la amina bruta **195** (1,87 g, 23%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 241-246°C. Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 52,9; H, 4,0; N, 27,4. Encontrado: C, 53,3; H, 3,8; N, 26,4%.

### 30 Ejemplo 140

**3-Cloro-6,7-dihidrofuro[3,2-g][1,2,4]benzotriazina-1-óxido (196).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (310 mg, 4,4 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **195** (825 mg, 4,0 mmoles) en TFA (20 ml) a 0°C y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. La solución se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (20 ml) y DMF (0,2 ml) y se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (150 ml), se secó y se evaporó el disolvente. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), y la fracción

orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El sólido combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **196** (283 mg, 31%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/DCM) 223-224 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.75 (br t, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H-5), 7.58 (s, 1 H, H-9), 4.81 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-7), 3.49 (dt, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2 H, H-6); <sup>13</sup>C NMR δ 162.8, 154.9, 154.3, 144.4, 142.3, 123.8, 96.4, 72.9, 29.5. Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 48.3; H, 2.7; N, 18.8. Encontrado: C, 48.5; H, 2.7; N, 18.9%.

#### Ejemplo 141

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-6,7-dihidrofuro[3,2-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina (197).**

Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,40 ml, 3,6 mmoles) a una solución agitada del cloruro **196** (270 mg, 1,2 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **197** (216 mg, 65%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 153-157 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.50 (s, 1 H, H-9), 7.40 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H-5), 5.73 (br s, 1 H, NH), 4.67 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.48-3.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.53 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2 H, H-6), 2.55 (dd, *J* = 6.1, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.28 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 158.3, 158.2, 146.1, 140.6, 130.6, 121.8, 96.6, 71.9, 57.7, 45.1 (2), 38.8, 29.7. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·½CH<sub>3</sub>OH: C, 56.2; H, 6.4; N, 24.7. Encontrado: C, 56.1; H, 6.2; N, 25.0%.

#### Ejemplo 142

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-6,7-dihidrofuro[3,2-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (198).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,66 ml, aprox. 13,2 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,9 ml, 13,2 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **197** (363 g, 1,3 mmoles) y TFA (0,51 ml, 6,6 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **198** (98 mg, 25%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 149-151 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.12 (s, 1 H, H-5), 7.54 (s, 1 H, H-9), 7.27 (br s, 1 H, NH), 4.75 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.58-3.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H, H-6), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 159.9, 148.9, 141.6, 135.2, 130.9, 113.1, 97.4, 72.4, 57.5, 45.1 (2), 38.8, 29.7. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 52.8; H, 6.0; N, 23.7. Encontrado: C, 52.8; H, 5.7; N, 23.5%.

#### Ejemplo 143

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (199).** Una solución del cloruro **196** (850 mg, 3,8 mmoles) y 3-(4-



morfolinil)propilamina (1,7 ml, 11,5 mmoles) en DME (30 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Se enfrió la solución, se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **199** (1,08 g, 85%) como un sólido amarillo: pf 142-144°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.52 (s, 1 H, H-9), 7.41 (s, 1 H, H-5), 5.97 (br s, 1 H, NH), 4.67 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.75 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.56 (dt, *J* = 6.4, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.35 (dt, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2 H, H-6), 2.42-2.53 (m, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>), 1.83 (p, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.3, 151.4, 146.1, 140.5, 128.7, 121.8, 96.7, 71.9, 67.0 (2), 57.3, 53.8 (2), 40.8, 29.7, 25.4; MS (APCI) *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.0; H, 6.4; N, 21.1. Encontrado: C, 58.0; H, 6.0; N, 21.2%.

#### Ejemplo 144

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido (200).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,6 ml, aprox. 32 mmoles) a una solución agitada de TFAA (4,5 ml, 32 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución del 1-óxido **199** (1,06 g, 3,2 mmoles) y TFA (1,25 ml, 16 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4,5 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con DCM (4 x 125 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1,4-dióxido **200** (150 mg, 14%) como un sólido rojo: pf 145-148 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.26 (br s, 1 H, NH), 8.14 (s, 1 H, H-9), 7.53 (s, 1 H, H-5), 4.74 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.65 (br q, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.43 (dt, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2 H, H-6), 2.58 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.53 (br s, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 1.88 (p, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 159.8, 149.0, 141.5, 135.2, 130.8, 113.1, 97.4, 72.4, 66.8 (2), 57.7, 53.8 (2), 41.6, 29.7, 24.5; MS (APCI) *m/z* 348 (MH<sup>+</sup>, 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 348.1672, encontrado 348.1666. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 51.7; H, 5.8; N, 18.4. Encontrado: C, 51.7; H, 5.4; N, 18.1%.

#### Ejemplo 145

**3-Amino-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (204).**  
**6-Nitro-2,3-dihidro-1-benzofurano (201).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (2,66 g, 39 mmoles) en porciones a una solución de la nitroanilina **194** (6,5 g, 36 mmoles) en agua (150 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (60 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 3 h, se añadió solución acuosa de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (50%, 13 ml), y la mezcla se mantuvo a 0°C durante 16 h y luego a 20°C durante 4 días. La mezcla se extrajo con éter (3 x 300 ml), la capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el dihidrobenzofurano **201** (4,34 g, 73%) como un sólido de color rojo-pardo: pf 71-72 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.76 (dd, *J* = 8.1,

2.1 Hz, 1 H, H-5), 7.57 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, H-7), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-4), 4.70 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, H-2), 3.30 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, H-3). Análisis calculado para  $C_8H_7NO_3$ : C, 58.2; H, 4.3; N, 8.5. Encontrado: C, 58.5; H, 4.3; N, 8.5%.

5 **N-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-il)acetamida (202)**. Una mezcla del dihidrobenzofurano **201** (4,34 g, 26,3 mmoles) y  $PtO_2$  (420 mg, 1,9 mmoles) en THF (40 ml) y EtOH (200 ml) se agitó energicamente bajo  $H_2$  (30 psi (206,7 kPa)) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con THF y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 2% MeOH/DCM, para dar 6-amino-2,3-dihidrobenzofurano (2,89 g, 81%), que se disolvió en dioxano (95 ml), se añadió gota a gota  $Ac_2O$  (4,3 ml, 45,6 mmoles), y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 120 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar la acetamida **202** (3,56 g, 97%) como un sólido amarillo: pf 115-118°C;  $^1H$  NMR  $\delta$  7.26 (br s, 1 H, NH), 7.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, H-4), 7.04 (s, 1 H, H-7), 6.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, H-5), 4.56 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H, H-2), 3.15 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, H-3), 2.14 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para  $C_{10}H_{11}NO_2$ : C, 67.8; H, 6.3; N, 7.9. Encontrado: C, 67.7; H, 6.4; N, 8.0%.

20 **5-Nitro-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilamina (203)**. Se añadió gota a gota una solución de  $HNO_3$  conc. (70%, 1,3 ml, 21 mmoles) en HOAc (5 ml) a una solución agitada de la acetamida **202** (3,56 g, 20 mmoles) en HOAc (15 ml) a 20°C y la solución se agitó a 20°C durante 2 h. La solución se vertió en hielo/agua (150 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, y se secó para dar un sólido de color pardo claro, que se disolvió en una mezcla de EtOH (35 ml) y HCl conc. (16 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La solución resultante se enfrió, se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con agua (40 ml), y se basificó luego con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar la nitroanilina **203** (2,08 g, 90%) como un sólido amarillo, pf 140-142 °C;  $^1H$  NMR  $\delta$  7.98 (s, 1 H, H-4), 6.25 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.11 (s, 1 H, H-7), 4.64 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, H-2), 3.13 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H, H-3);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  166.6, 147.7, 126.9, 122.8, 118.9, 96.1, 73.2, 27.9. Análisis calculado para  $C_8H_8N_2O_3$ : C, 53.3; H, 4.5; N, 15.6. Encontrado: C, 53.1; H, 4.6; N, 15.5%.

30 **7,8-Dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (204)**. Una mezcla de la nitroanilina **203** (4,0 g, 22,2 mmoles) y cianamida (7,2 g, 171 mmoles) se mezclaron a 80°C, se enfriaron a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (8,0 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla, y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (20 ml), se filtró, se lavó con agua (20 ml) y éter (5 ml), y se secó para dar el 1-óxido **204** (8,6 g, 96%) como un polvo amarillo: pf (DCM) 293-296 °C;  $^1H$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  7.71 (s, 1 H, H-9), 6.23 (s, 1 H, H-5), 4.59 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, H-7),

3.12 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, H-8), no se detectó  $\text{NH}_2$ ; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$  (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  205.0726, encontrado 205.0725.

#### Ejemplo 146

5 **7,8-Dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido (205)**. Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 1,2 ml, aprox. 24,5 mmoles) a una solución agitada del 1-óxido **204** (500 mg, 2,45 mmoles) en HOAc (10 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 24 h. La solución se enfrió a 0°C y se filtró el precipitado. El sólido se recrystalizó en DMF para dar el 1,4-dióxido **205** (199 mg, 37%) como un sólido rojo: pf >300°C (235-240 °C desc.); <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.06 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-9), 7.86 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.23 (s, 1 H, H-5), 4.77 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, H-8), 3.30-3.60 (m, 2 H, H-7); HRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$  (M<sup>+</sup>)  $m/z$  220.0596, encontrado 220.0601.

#### Ejemplo 147

15 **3-Cloro-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazina-1-óxido (206)**. Se añadió  $\text{NaNO}_2$  (3,38 g, 49,0 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **205** (5,0 g, 24,5 mmoles) en TFA (50 ml) a 20°C y la solución se agitó a 20°C durante 1 h. La solución se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó el sólido con agua, y se secó. El sólido se suspendió en  $\text{POCl}_3$  (65 ml) y DMF (0,4 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-3%) de MeOH/DCM, para dar el cloruro **206** (3,76 g, 69%) como un sólido amarillo: pf (DCM) 203-205 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.23 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-9), 7.20 (s, 1 H, H-5), 4.23 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, H-7), 3.45 (dt,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 167.2, 155.3, 150.0, 137.4, 129.1, 116.0, 102.7, 73.9, 28.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$  (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  224.0227, encontrado 224.0221.

#### Ejemplo 148

25 ***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina (207)**. Una solución del cloruro **206** (100 mg, 0,45 mmoles) y *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (0,2 ml, 1,8 mmoles) en DME (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (5-8%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **207** (108 mg, 88%) como un sólido amarillo, pf 163-165°C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-9), 6.79 (s, 1 H, H-5), 5.83 (br s, 1 H, NH), 4.72 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, H-7), 3.52-3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.31 (dt,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 2 H, H-8), 2.57 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.29 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 166.5, 159.3, 151.8, 129.3, 126.4, 116.6, 102.0, 72.9, 57.6, 45.0 (2), 38.6, 28.6. HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$  (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  276.1461, encontrado 276.1461.

#### Ejemplo 149

35 ***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (208)**. Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 0,18 ml, aprox. 3,6 mmoles) a una

solución agitada de TFAA (0,51 ml, 3,6 mmoles) en DCM (6 ml) a 0°C. la solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **207** (100 mg, 0,36 mmoles) y TFA (0,06 ml, 0,78 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (6 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 4,5 h. La solución se enfrió a 0°C, se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (5-16%) de MeOH/DCM para dar el-1,4-dióxido **208** (56 mg, 53%) como un sólido anaranjado: pf 186-189 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.13 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 7.48 (br s, 2 H, H-5, NH), 4.81 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.37 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2 H, H-8), 2.62 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 167.2, 149.9, 140.6, 132.0, 117.9, 93.8, 87.9, 73.4, 57.5, 45.2 (2), 38.8, 28.5. HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 292.1410, encontrado 292.1409.

#### Ejemplo 150

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dietil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina (209)**. Una solución del cloruro **206** (250 mg, 1,12 mmoles) y *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dietiletano-1,2-diamina (0,63 ml, 4,48 mmoles) en DME (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (5-10%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **209** (255 mg, 75%) como un sólido amarillo, pf 150-151 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 6.79 (s, 1 H, H-5), 5.90 (br s, 1 H, NH), 4.72 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.48-3.54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.30 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2 H, H-8), 2.69-2.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 166.5, 159.3, 151.8, 129.3, 126.3, 116.6, 102.1, 72.9, 51.3, 46.7 (2), 38.7, 28.6, 11.7 (2). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼CH<sub>3</sub>OH: C, 58.8; H, 7.1; N, 22.5. Encontrado: C, 58.8; H, 6.7; N, 22.8%.

#### Ejemplo 151

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina (210)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,38 ml, aprox. 2,8 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,1 ml, 2,8 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **209** (235 mg, 0,78 mmoles) y TFA (0,13 ml, 1,7 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> hasta reacción básica y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 25 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (5-10%) de MeOH/DCM para dar el-1,4-dióxido **210** (95 mg, 38%) como un sólido rojo: pf 187-190 °C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H-9), 7.30 (s, 1 H, H-5), 4.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-7), 3.90-3.94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.49 (m, 4 H, H-8, CH<sub>2</sub>), 3.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), no se detectó NH; <sup>13</sup>C NMR δ 169.8, 151.5, 142.3, 135.5,

128.2, 119.0, 93.7, 75.6, 51.7, 49.0 (2), 37.3, 29.4, 9.1 (2); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 320.1723, encontrado 320.1726.

#### Ejemplo 152

5 ***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-  
 óxido (211).** Una solución del cloruro **206** (250 mg, 1,1 mmoles) 3-(4-morfolinil)propilamina  
 (0,65 ml, 4,5 mmoles) en DME (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h, se  
 evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente  
 (2-5%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **211** (340 mg, 92%) como un sólido amarillo: pf  
 152-154 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.10 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 6.79 (s, 1 H, H-5), 6.09 (br s, 1 H, NH),  
 10 4.42 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7), 3.75 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>O), 3.55-3.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>),  
 3.30 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2 H, H-7), 2.46-2.52 (m, 6 H, 2 × CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>), 1.82 (p, *J* = 6.5 Hz, 2  
 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 166.5, 159.4, 151.8, 129.2, 126.4, 116.6, 102.1, 72.9, 67.0 (2), 57.3,  
 53.8 (2), 40.8, 28.6, 25.3. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.0; H, 6.4; N, 21.1. En-  
 encontrado: C, 57.8; H, 6.2; N, 21.1%.

#### 15 Ejemplo 153

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-  
 dióxido (212).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,46 ml, aprox. 9,5 mmoles) a una solu-  
 ción agitada de TFAA (1,32 ml, 9,5 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a  
 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **211** (313  
 20 mg, 0,95 mmoles) y TFA (0,16 ml, 2,0 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) a 0°C. La solución se agitó  
 a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> hasta reacción básica y se  
 extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 25 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el di-  
 solvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (1-12%) de  
 MeOH/DCM para dar (i) el material de partida **211** (120 mg, 38%) y (ii) el-1,4-dióxido **212**  
 25 (68 mg, 21%) como un sólido anaranjado oscuro: pf 186-189 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.45  
 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H-9), 8.05 (s, 1 H, H-5), 7.21 (s, 1 H, NH), 4.77 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H-7),  
 3.33-3.64 (m, 8 H, 2 × CH<sub>2</sub>O, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.36-2.45 (m, 6 H, 2 × CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>), 1.77 (p, *J* = 6.6  
 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 348.1672, encontrado  
 348.1671.

#### 30 Ejemplo 154

**3-Yodo-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (213).** Se añadió *terc*-  
 BuNO<sub>2</sub> (90%, 3,8 ml, 28,8 mmoles) a una solución agitada del 1-óxido **204** (2,0 g, 9,8 mmo-  
 les), CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (3,8 ml, 46,7 mmoles) y CuI (1,87, 9,8 mmoles) en THF (40 ml), y se agitó la mix-  
 tura a la temperatura de reflujo durante 7 h. Se enfrió la mixtura a 20°C, se evaporó el  
 35 disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-10%) de  
 MeOH/DCM, para dar el yoduro **213** (1,50 g, 49%) como un sólido amarillo claro: pf 192-194  
 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.19 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 7.10 (s, 1 H, H-5), 4.83 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H, H-7),  
 3.44 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2 H, H-8); <sup>13</sup>C NMR δ 167.0, 150.4, 136.2, 123.3, 116.4, 105.8,

103.7, 73.4, 29.0; HRMS calculado para  $C_9H_6IN_3O_2$  ( $M^+$ )  $m/z$  314.9505, encontrado 314.9501.

#### Ejemplo 155

**3-(1-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)propanal (214).** Se añadió  
 5 Pd(OAc)<sub>2</sub> (53 mg, 0,24 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> del yoduro **213** (1,50 g, 4,8  
 mmoles), alcohol alílico (0,91 ml, 13,3 mmoles), nBu<sub>4</sub>NBr (1,38 g, 4,3 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub>  
 (880 mg, 10,5 mmoles) en DMF seca (40 ml) y la solución se agitó a 60°C durante 24 h bajo  
 N<sub>2</sub>. La mixtura se extinguió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (150 ml) y se filtró. El  
 filtrado se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se  
 10 purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (20-50%) de EtOAc/éter pet., para dar  
 el aldehído **214** como un aceite oscuro, que se cristalizó en MeOH para dar un sólido de  
 color púrpura claro (532 mg, 45%): pf 140-142 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 9.92 (s, 1 H, CHO), 8.26 (t,  $J =$   
 1.5 Hz, 1 H, H-9), 7.10 (s, 1 H, H-5), 4.80 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, H-7), 3.43 (dt,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 2  
 H, H-8), 3.29-3.33 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.06-3.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 200.4, 166.5, 165.0,  
 150.3, 135.2, 129.0, 116.2, 104.0, 73.1, 40.5, 29.4, 29.0; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  
 15 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  246.0879, encontrado 246.0881.

#### Ejemplo 156

**3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazina-1-óxido (215).**  
 Se añadió morfolina (0,22 ml, 2,52 mmoles) a una solución del aldehído **214** (220 mg,  
 20 0,90 mmoles) en MeOH (10 ml) y DMF (10 ml), y la solución se agitó durante 30 min. Se  
 añadió NaCNBH<sub>3</sub> (176 mg, 2,80 mmoles), seguido por HOAc (0,12 ml) y se agitó la mixtura  
 a 20°C durante 30 min. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM (40 ml)  
 y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml), se secó la fase orgánica  
 combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo  
 25 con 10% MeOH/EtOAc, para dar el 1-óxido **215** (210 mg, 74%) como un sólido pardo claro,  
 pf 96-99 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.27 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H-9), 7.11 (s, 1 H, H-5), 4.80 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2  
 H, H-8), 3.59 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.43 (dt,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 2 H, H-7), 2.97-3.01 (m,  
 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.44-2.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.03-2.11 (m, 2 H,  
 CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 167.1, 166.4, 150.5, 134.8, 128.9, 116.2, 103.9, 73.0, 67.0 (2), 58.3, 53.5  
 30 (2), 53.4, 27.0, 24.9. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 60.8; H, 6.4; N, 17.7. Encontra-  
 do: C, 60.7; H, 6.5; N, 17.7%.

#### Ejemplo 157

**3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-g][1,2,4]benzotriazina-1,4-dióxido (216).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,31 ml, aprox. 6,3 mmoles) a una solución agitada  
 35 de TFAA (0,88 ml, 6,3 mmoles) en DCM (12 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5  
 min, se calentó a 20°C durante 10 min, y se enfrió luego a 0°C. La solución se añadió a una  
 solución del 1-óxido **215** (200 mg, 0,63 mmoles) y TFA (0,10 ml, 1,4 mmoles) en DCM (12  
 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 2,5 h. Se añadió solución acuosa diluida de

NH<sub>3</sub> hasta reacción básica de la mixtura y la mixtura se extrajo luego con CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (1-5%) de MeOH/DCM para dar el-1,4-dióxido **216** (88 mg, 43%) como un sólido amarillo oscuro: pf 150-154 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.28 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-9), 7.68 (s, 1 H, H-5), 4.87 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H-7), 3.48 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2 H, H-8), 3.44 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.06-2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 166.7, 156.1, 141.7, 136.3, 130.2, 117.8, 96.1, 73.5, 67.0 (2), 58.0, 53.5 (2), 29.0, 28.8, 21.8. Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.8; H, 6.1; N, 16.9. Encontrado: C, 57.8; H, 6.1; N, 16.6%.

### Ejemplo 158

#### (1,3)-Dioxolo[4,5-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (**221**).

**N-(1,3-Benzodioxol-5-il)acetamida (218)**. Se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (21,4 ml, 226 mmoles) a una solución agitada de 3,4-metilendioxianilina (**217**) (25,87 g, 189 mmoles) en dioxano (200 ml) a 0°C y se agitó la mixtura a 16°C durante 16 h. Se añadió MeOH (10 ml) para descomponer el exceso de Ac<sub>2</sub>O y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se filtró a través de una columna corta de sílice, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **218** (29,17 g, 86%) como un sólido blanco: pf 133-135 °C [bibliografía (Krasso, A. & Ramuz, H., Patente US 4599347, 1986) pf (tolueno) 138-139 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 7.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-4), 7.06 (br s, 1 H, NH), 6.77 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H, H-6), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H-7), 5.94 (s, 2 H, H-2), 2.14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**N-(6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-il)acetamida (219)**. Se añadió gota a gota una solución de HNO<sub>3</sub> al 70% (15,5 ml, 244 mmoles) en HOAc (40 ml) a una solución agitada de la acetamida **218** (29,17 g, 163 mmoles) en HOAc (150 ml) a 15-20°C y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para dar la nitroacetamida **219** (36,0 g, 99%) como un polvo amarillo: pf 207-208 °C (Krasso, A. & Ramuz, H., Patente US 4599347, 1986) pf 212-213 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 10.78 (br s, 1 H, NH), 8.36 (s, 1 H, H-7), 7.66 (s, 1 H, H-4), 6.10 (s, 2 H, H-2), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-amina (220)**. Se añadió NaOMe (4,82 g, 89,2 mmoles) a una solución agitada de la nitroacetamida **219** (5,0 g, 22,3 mmoles) en MeOH (100 ml) a la temperatura de reflujo y se agitó la mixtura a la temperatura de reflujo durante 15 min. Se añadió HOAc (25 ml, 446 mmoles) para extinguir la reacción y se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno (2 x 50 ml) y se evaporó el azeótropo. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se filtró a través de una columna corta de sílice para dar la nitroanilina **220** (3,25 g, 80%) como un sólido anaranjado: pf 199-201 °C [bibliografía (Krasso, A. & Ramuz, H., Patente US 4599347, 1986) pf (iPrOH) 203-204 °C], <sup>1</sup>H NMR δ 7.53 (s, 1 H, H-7), 6.30 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.22 (s, 1 H, H-4), 5.98 (s, 2 H, H-2).

**[1,3]Dioxolo[4,5-g][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido (221).** Una mezcla de la nitroanilina **220** (5,55 g, 30,5 mmoles) y cianamida (5,37 g, 122 mmoles) se fundieron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió gota a gota HCl conc. (15 ml) y se calentó la mezcla a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta  
 5 reacción fuertemente básica de la mezcla, y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (200 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), se lavó con éter (3 x 5 ml) y se secó para dar el 1-óxido **221** (3,24 g, 51%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 290-295 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.45 (s, 1 H, H-9), 7.00 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.94 (s, 1 H, H-5), 6.23 (s, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 160.0, 155.1, 149.0, 147.0,  
 10 125.3, 103.1, 101.3, 95.8. Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 46.6; H, 2.9; N, 27.2. Encontrado: C, 46.7; H, 2.9; N, 27.3%.

#### Ejemplo 159

**3-Cloro[1,3]dioxolo[4,5-g][1,2,4]benzotriazina-1-óxido (222).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (620 mg, 8,9 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **221** (1,75  
 15 g, 8,5 mmoles) en TFA (55 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 1 h. Se vertió la solución en hielo/agua, se agitó 30 minutos, se filtró, se lavó el precipitado con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (50 ml) y DMF (0,5 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. Se enfrió la solución, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. Se suspendió el sólido en DCM (150 ml), se secó y  
 20 se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAC/DCM, para dar el cloruro **222** (753 mg, 39%) como un sólido amarillo claro: pf (DCM) 253-255 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.69 (s, 1 H, H-9), 7.45 (s, 1 H, H-5), 6.42 (s, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 156.6, 154.2, 152.0, 147.8, 130.6, 104.7, 103.1, 95.7. Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 42.6; H, 1.8; N, 18.6. Encontrado: C, 42.7; H, 1.7; N, 18.5%.

#### Ejemplo 160

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-[1,3]dioxolo[4,5-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina (223).** Se añadió N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (0,52 ml, 4,8 mmoles) a una solución agitada del cloruro **222** (359 mg, 1,6 mmoles) en DME (40 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre  
 30 DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-15%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **223** (390 mg, 88%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/DCM) 192-194 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.45 (s, 1 H, H-9), 7.35 (br s, 1 H, NH), 6.96 (s, 1 H, H-5), 6.23 (s, 2 H, H-7), 3.35-3.39 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.42 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.18 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 158.9, 155.2, 148.7, 146.9, 125.3, 103.2, 101.6, 95.9, 57.8, 45.2 (2),  
 35 38.6. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 52.0; H, 5.5; N, 25.3. Encontrado: C, 52.1; H, 5.5; N, 25.3%.

#### Ejemplo 161



***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido[1,3]dioxolo[4,5-g][1,2,4]benzotriazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etano-  
diamina (224).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,67 ml, aprox. 13,5 mmoles) a una solu-  
ción agitada de TFAA (1,9 ml, 13,5 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a  
0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a  
5 una solución agitada del 1-óxido **223** (374 mg, 1,4 mmoles) y TFA (0,52 ml, 6,7 mmoles) en  
DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 8 h, se diluyó con solución acuosa  
diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada  
se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con  
un gradiente (0-20%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **224** (52 mg, 13%) como un  
10 sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 175-179 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.60 (s, 1 H, H-9), 7.59 (s, 1 H, H-5),  
7.35 (br s, 1 H, NH), 6.21 (s, 2 H, H-7), 3.61 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.62 (br t, *J* = 6.0  
Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C NMR δ 155.9, 149.7, 148.9, 137.8, 126.7, 103.5,  
97.9, 94.1, 57.4, 45.1 (2), 38.8. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·½CH<sub>3</sub>OH: C, 48.5; H,  
5.5; N, 22.6. Encontrado: C, 48.7; H, 5.3; N, 22.6%.

#### 15 Ejemplo 162

**9,10-Dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (234).**  
***N*-(3,4-Dihidro-2*H*-cromen-6-il)acetamida (228).** Se añadió gota a gota una solución de  
KNO<sub>3</sub> (2,25 g, 22,3 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (10 ml) a una solución agitada de 4-cromanona  
(**225**) (3,0 g, 20,2 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (50 ml) a 0°C y se agitó la mixtura a 0°C durante  
20 2 h. La mixtura se vertió en hielo/agua (500 ml), se agitó 30 min y se filtró el precipitado. Se  
lavó el sólido con agua (3 x 10 ml) y se secó. Se purificó el sólido por cromatografía, elu-  
yendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar (i) 8-nitro-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (**226**) (369  
mg, 9%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.): 120-121 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.17 (dd, *J* =  
7.8, 1.8 Hz, 1 H, H-7), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, H-5), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H, H-  
25 6), 4.73 (dd, *J* = 6.5, 6.4 Hz, 2 H, H-2), 2.95 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-3). Análisis calculado  
para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: C, 56.0; H, 3.7; N, 7.3. Encontrado: C, 56.1; H, 3.7; N, 7.3%; y (ii) 6-nitro-2,3-  
dihidro-4*H*-chromen-4-ona (**227**) (3.17 g, 81%) como un sólido blanco: pf (EtOAc/éter pet.)  
169-171 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-5), 8.32 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1 H, H-7),  
7.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-8), 4.67 (dd, *J* = 6.6, 6.4 Hz, 2 H, H-2), 2.91 (dd, *J* = 6.6, 6.4 Hz, 2  
30 H, H-3); <sup>13</sup>C NMR δ 189.4, 165.7, 142.1, 130.3, 123.7, 120.8, 119.3, 67.6, 37.1. Análisis  
calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: C, 56.0; H, 3.7; N, 7.3. Encontrado: C, 56.1; H, 3.7; N, 7.4%.

Una mixtura de nitrocromanona **227** (2,0 g, 13,4 mmoles) y Pd/C (5%, 100 mg) en  
EtOH/EtOAc (4:1, 150 ml), agua (10 ml), y HCl conc. (1 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4  
kPa)) durante 16 h. La mixtura se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (3 x 25 ml) y se  
35 evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y DCM, se  
secó la fracción orgánica, y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano seco  
(100 ml) y se añadió gota a gota Ac<sub>2</sub>O (2,8 ml, 29,4 mmoles). La solución se agitó a 20°C  
durante 16 h, se diluyó con agua y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cro-

matografía, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **228** (2,09 g, 70%), como un sólido blanco: pf 111-113 °C [bibliografía (Hach, V. Coll. Czech. Chem. Commun. 1959, 24, 3136-3140) pf (EtOH) 118 °C];  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, H-5), 7.02 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1 H, H-7), 6.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, H-8), 4.15 (br dd,  $J = 5.2, 5.0$  Hz, 2 H, H-2), 2.77 (br t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, H-4), 2.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95-2.02 (m, 2 H, H-3).

**Preparación alternativa de *N*-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)acetamida (**228**).** Una solución de la 4-cromanona (**225**) (14,82 g, 0,1 mol) en HOAc (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de polvo de Zn (10 eq p/p, 148 g) en HOAc (200 ml) y se agitó la mixtura a 100°C durante 16 h. Se enfrió la mixtura, se filtró, se lavó con HOAc (3 x 100 ml) y se evaporó el disolvente del filtrado combinado. El residuo se suspendió en agua (200 ml), y la suspensión se basificó con NaOH, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secaron los extractos combinados y se evaporó el disolvente para dar el cromano (**229**) (11,83 g, 88%) como un sólido blanco.

Se añadió  $\text{AlCl}_3$  (11,8 g, 88,2 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de  $\text{AcCl}$  (11,9 ml, 167,5 mmoles) en DCM seco (250 ml) a -10°C y se agitó la mixtura hasta homogeneidad (15 min). La solución se añadió, por medio de una cánula, a una solución agitada del cromano (**229**) (11,8 g, 88,2 mmol) en DCM seco (200 ml) a -10°C, y la solución se agitó durante 30 min a -10°C y se vertió luego en hielo/HCl conc. (5:1 v/v, 1,5 l). La mixtura se agitó durante 2 h, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (10-20%) de EtOAc/éter pet., para dar 1-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)etanona (**230**) (12,45 g, 80%) como un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.68-7.22 (m, 2 H, H-5, H-7), 6.82 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, H-8), 4.24 (br dd,  $J = 5.3, 5.2$  Hz, 2 H, H-2), 2.83 (br t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, H-4), 2.53 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00-2.06 (m, 2 H, H-3).

Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2,9 g, 41,9 mmoles) a una solución agitada de la cetona **230** (6,15 g, 34,9 mmoles) y piridina (3,7 ml, 45,4 mmoles) en MeOH (30 ml) y se agitó la mixtura a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente para dar la 1-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)etanona-oxima bruta (6,3 g, 94%). Se borboteó HCl gaseoso a través de una solución de la oxima (6,3 g, 32,5 mmoles) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (6,1 ml, 65 mmoles) y HOAc (40 ml, 650 mmoles), y la solución se mantuvo a 20°C durante 24 h. El precipitado se vertió en hielo/agua, se agitó durante 2 h, se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó. La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó el extracto combinado y se evaporó el disolvente. La suspensión espesa se trató con agua (20 ml) y se evaporó varias veces para eliminar  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con un gradiente (50-100%) de EtOAc/éter pet., para dar la acetamida **228** (3,74 g, 59%)

como un sólido blanco: espectroscópicamente idéntico a la muestra preparada anteriormente.

***N*-(7-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)acetamida (232)** y ***N*-(5-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)acetamida (231)**. Se añadió gota a gota una solución de HNO<sub>3</sub> fumante (2,5 ml, 63,2 mmoles) en HOAc (10 ml) a una solución agitada de la acetamida **228** (8,63 g, 45,1 mmoles) en HOAc (100 ml) a 15°C. La mixtura se agitó a 15°C durante 1 h, se vertió luego en hielo/agua (800 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó. El sólido se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (30-100%) de EtOAc/éter pet., para dar (i) la 7-nitro-6-acetamida **232** (2,49 g, 23%) como un sólido blanco: pf (EtOAc) 141-143 °C [bibliografía (Brancaccio, G.; Lotteiri, G.; Viterbo, R. J. *Het. Chem.* 1973, 10, 623-629.) pf (EtOH) 139-142 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 10.0 (br s, 1 H, NH), 8.40 (s, 1 H, H-8), 7.61 (s, 1 H, H-5), 4.21 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H-2), 2.87 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.00-2.06 (m, 2 H, H-3); (ii) la 5-nitro-6-acetamida **231** (2,08 g, 19%) como un sólido blanco: pf (EtOAc) 191-192 °C [bibliografía (Brancaccio, G.; Lotteiri, G.; Viterbo, R. J. *Het. Chem.* 1973, 10, 623-629.) pf (EtOH) 177-180 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 8.07 (br s, 1 H, NH), 7.83 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-7), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-8), 4.20 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H-2), 2.80 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 2.16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.96-2.02 (m, 2 H, H-3); y (iii) *N*-(8-nitro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-il)acetamida (0,85 g, 8%), como un sólido blanco: pf (EtOAc) 200-201 °C [bibliografía (Brancaccio, G.; Lotteiri, G.; Viterbo, R. J. *Het. Chem.* 1973, 10, 623-629.) pf (EtOH) 188-191 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 7.67 (br s, 1 H, H-6), 7.61 (br s, 1 H, H-5), 7.16 (br s, 1 H, NH), 4.30 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H-2), 2.86 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 2.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.04-2.10 (m, 2 H, H-3).

**5-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilamina (233)**. Una solución de la acetamida **231** (1,24 g, 5,25 mmoles) en EtOH de 95% (50 ml) y NaOH (0,63 g, 15,7 mmoles) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Se enfrió la mixtura y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua, se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 20% EtOAc/éter pet., para dar la nitroanilina **233** (1,54 g, 85%) como aceite rojo: <sup>1</sup>H NMR δ 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-8), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-7), 4.90 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, *J* = 5.3, 5.1 Hz, 2 H, H-2), 2.90 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 1.91-1.96 (m, 2 H, H-3).

**9,10-Dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (234)**. Una mixtura de la nitroanilina **233** (1,52 g, 7,8 mmoles) y cianamida (1,32 g, 31,3 mmoles) se mezclaron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (10 ml) y se calentó la mixtura a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mixtura a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mixtura y se agitó la mixtura a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mixtura, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó. La fracción acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. Los sólidos combinados se purificaron por cromato-

grafía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar (i) la nitroanilina de partida **233** (470 mg, 31%) y (ii) la amina **234** (246 mg, 14%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 275-279 °C (desc.); <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.26-7.31 (m, 2 H, H-5, H-6), 6.90 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.12-4.17 (m, 2 H, H-8), 3.30-3.33 (m, 2 H, H-10), 1.87-1.93 (m, 2 H, H-9); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 159.0, 151.2, 146.3, 129.5, 128.0, 124.6, 13.5, 65.3, 24.4, 21.5. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.0; H, 4.6; N, 25.6. Encontrado: C, 55.0; H, 4.6; N, 25.6%.

#### Ejemplo 163

**3-Cloro-9,10-dihidro-8H-cromeno[6,5-e][1,2,4]triazina-1-óxido (235)**. Se añadió NaNO<sub>2</sub> (134 mg, 1,9 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **234** (231 mg, 1,0 mmoles) en TFA (10 ml) a 0°C y la solución se agitó a 20°C durante 3 h. Se vertió la solución en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (20 ml) y DMF (0,3 ml), y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó. Se suspendió el sólido en DCM (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **235** (63 mg, 27%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc) 160-162 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-6), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-5), 4.29 (br dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz, 2 H, H-8), 3.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-10), 2.03-2.09 (m, 2 H, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 156.6, 154.0, 145.0, 133.9, 129.5, 126.9, 114.0, 66.4, 24.6, 21.6. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 50.5; H, 3.4; N, 17.7. Encontrado: C, 50.7; H, 3.4; N, 17.8%.

#### Ejemplo 164

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-9,10-dihidro-8H-cromeno[6,5-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (236)**. Se añadió *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (65 µl, 0,6 mmoles) a una solución agitada del cloruro **235** (47 mg, 0,2 mmoles) en DME (20 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (20 ml). Se secó la fracción orgánica y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM para dar el 1-óxido **236** (55 mg, 95%) como un sólido amarillo claro: pf (MeOH/EtOAc) 119-120 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-6), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-5), 5.66 (br s, 1 H, NH), 4.19 (br dd, *J* = 5.1, 5.0 Hz, 2 H, H-8), 3.47-3.53 (m, 4 H, H-10, CH<sub>2</sub>N), 2.54 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.27 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.97-2.04 (m, 2 H, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 158.0, 152.2, 146.7, 130.3, 128.4, 125.2, 114.0, 65.9, 57.7, 45.1 (2), 38.7, 24.9, 22.2. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 57.2; H, 6.7; N, 23.8. Encontrado: C, 57.5; H, 6.6; N, 23.8%.

#### Ejemplo 165

***N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (237).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,16 ml, aprox. 3,2 mmoles) a una solución agitada de TFAA (0,45 ml, 3,2 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se  
 5 añadió a una solución agitada del 1-óxido **236** (50 mg, 0,17 mmoles) y TFA (0,12 ml, 1,6 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **237** (28 mg,  
 10 54%) como una goma roja: <sup>1</sup>H NMR δ 8.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-5), 7.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-6), 7.23 (br s, 1 H, NH), 4.21-4.25 (m, 2 H, H-8), 3.61 (br t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.56 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-10), 2.62 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.00-2.07 (m, 2 H, H-9); <sup>13</sup>C NMR δ 154.0, 148.4, 135.8, 130.6, 128.9, 116.0, 114.9, 66.2, 57.5, 45.1 (2), 38.7, 24.5, 21.9; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* 306 (MH<sup>+</sup>, 60%), 290 (20), 176 (100); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 306.1566, encontrado 306.1568. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·½H<sub>2</sub>O·½ZMeOH: C, 52.7; H, 6.7; N, 21.2. Encontrado: C, 52.8; H, 6.7; N, 21.2%.

#### Ejemplo 166

**7,8-Dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (239).**  
 20 **7-Nitro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilamina (238).** Una suspensión de la acetamida **232** (2,49 g, 2,5 mmoles) y HCl conc. (10 ml) en EtOH (50 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Se enfrió la solución, se neutralizó cuidadosamente con solución acuosa de NH<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar la nitroanilina **238** (2,05 g, 100%) como un sólido anaranjado: pf (EtOAc) 145-148 °C [bibliografía (Brancaccio, G.; Lotteiri, G.; Viterbo, R. J. *Het. Chem.* 1973, 10, 623-629) pf (H<sub>2</sub>O) 139-140 °C]; <sup>1</sup>H NMR δ 7.54 (s, 1 H, H-8), 6.50 (s, 1 H, H-5), 5.62 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.14 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2 H, H-2), 2.77 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 1.95-2.02 (m, 2 H, H-3).

**7,8-Dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*](1,2,4)triazin-3-amina-1-óxido (239).** Una mezcla de  
 30 la nitroanilina **238** (2,05 g, 10,6 mmoles) y cianamida (1,78 g, 42,3 mmoles) se mezclaron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió HCl conc. (10 ml) cuidadosamente y se calentó la mezcla a 100°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a 50°C, se añadió solución 7,5 M de NaOH hasta reacción fuertemente básica de la mezcla y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (200 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se  
 35 secó. La fracción acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. Los sólidos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar la amina **239** (1,30 g, 56%) como un polvo amarillo: pf (MeOH/DCM) 280-283 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.32 (s, 1 H, H-10), 7.31 (s, 1 H, H-5), 6.96 (br

s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (dd,  $J = 5.3, 5.2$  Hz, 2 H, H-8), 2.95 (br t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, H-6), 1.92-1.98 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]  $\delta$  159.1, 152.2, 143.4, 135.8, 128.7, 125.7, 102.6, 66.5, 25.0, 21.0. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.0; H, 4.6; N, 25.7. Encontrado: C, 55.1; H, 4.6; N, 25.5%.

#### 5 Ejemplo 167

**3-Cloro-7,8-dihidro-6H-cromeno[6,7-e][1,2,4]triazina-1-óxido (240).** Se añadió NaNO<sub>2</sub> (320 mg, 4,6 mmoles) en pequeñas porciones a una solución agitada de la amina **239** (963 mg, 4,4 mmoles) en TFA (20 ml) a 0°C y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. Se vertió la solución en hielo/agua, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó. El sólido se suspendió en POCl<sub>3</sub> (20 ml) y DMF (0,2 ml) y se agitó a 100°C durante 1 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó. El sólido se suspendió en DCM (150 ml), se secó y se evaporó el disolvente. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El sólido combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% EtOAc/DCM, para dar el cloruro **240** (939 mg, 66%) como un sólido amarillo claro: pf (EtOAc/DCM) 192-195 °C; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  7.64-7.67 (m, 2 H, H-5, H-10), 4.34-4.39 (m, 2 H, H-8), 3.08 (br dd,  $J = 6.6, 6.1$  Hz, 2 H, H-6), 2.09-2.15 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  157.6, 154.1, 141.9, 136.7, 133.2, 128.3, 104.0, 67.4, 26.0, 21.1. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 50.5; H, 3.4; N, 17.7. Encontrado: C, 50.8; H, 3.3; N, 17.7%.

#### 20 Ejemplo 168

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-N<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6H-cromeno[6,7-e][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina (241).** Se añadió N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (0,47 ml, 4,3 mmoles) a una solución agitada del cloruro **240** (341 mg, 1,4 mmoles) en DME (30 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **241** (343 mg, 83%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 150-152 °C; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  7.58 (s, 1 H, H-10), 7.30 (s, 1 H, H-5), 5.79 (br s, 1 H, NH), 4.25 (br dd,  $J = 5.3, 5.2$  Hz, 2 H, H-8), 3.51-3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.96 (br t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, H-6), 2.60 (br t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.02-2.09 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  158.0, 152.9, 143.6, 135.1, 130.0, 126.1, 104.3, 66.9, 57.6, 45.0 (2), 38.7, 25.9, 21.7. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 57.2; H, 6.7; N, 23.8. Encontrado: C, 57.1; H, 6.5; N, 23.9%.

#### 35 Ejemplo 169

**N<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6H-cromeno[6,7-e][1,2,4]triazin-3-il)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina (242).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,47 ml, aprox. 9,3 mmoles) a una solución agitada de TFAA (1,3 ml, 9,3 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó

a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **241** (270 mg, 0,9 mmoles) y TFA (0,36 ml, 4,7 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). Se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **242** (71 mg, 22%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 152-154 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.99 (s, 1 H, H-5), 7.61 (s, 1 H, H-10), 7.27 (br s, 1 H, NH), 4.30 (br dd, *J* = 5.3, 5.2 Hz, 2 H, H-8), 3.62 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.05 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-6), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.31 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.05-2.12 (m, 2 H, H-7); <sup>13</sup>C NMR δ 154.7, 148.7, 136.2, 133.2, 130.1, 117.4, 105.2, 67.1, 57.6, 45.1 (2), 38.8, 26.1, 21.3. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·½H<sub>2</sub>O: C, 52.7; H, 6.5; N, 22.0. Encontrado: C, 53.0; H, 5.9, 21.6%.

#### Ejemplo 170

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido (243).** Se añadió 3-(4-morfolinil)propilamina (0,71 ml, 4,8 mmoles) a una solución agitada del cloruro **240** (380 mg, 1,6 mmoles) en DME (40 ml) y la solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **243** (514 mg, 93%) como un sólido amarillo: pf (MeOH/EtOAc) 151-152 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.60 (s, 1 H, H-10), 7.30 (s, 1 H, H-5), 6.00 (br s, 1 H, NH), 4.26 (br dd, *J* = 5.3, 5.2 Hz, 2 H, H-8), 3.75 (br t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.55 (dt, *J* = 6.3, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.97 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H-6), 2.45-2.52 (m, 6 H, 3 x CH<sub>2</sub>N), 2.02-2.08 (m, 2 H, H-7), 1.79-1.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.1, 152.9, 143.6, 135.1, 130.0, 126.1, 104.4, 67.0 (2), 66.9, 57.3 (2), 53.8, 40.7, 25.9, 25.3, 21.7. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 59.1; H, 6.7; N, 20.3. Encontrado: C, 59.4; H, 6.6; N, 20.3%.

#### Ejemplo 171

***N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido (244).** Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,74 ml, aprox. 14,7 mmoles) a una solución agitada de TFAA (2,1 ml, 14,7 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 5 min, se calentó a 20°C durante 10 min, se enfrió a 0°C y se añadió a una solución agitada del 1-óxido **243** (509 mg, 1,5 mmoles) y TFA (0,57 ml, 7,4 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. Se agitó la solución a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar (i) el material de partida **243** (80 mg, 16%) y (ii) el-1,4-dióxido **244** (75 mg, 16%) como un sólido rojo: pf (MeOH/EtOAc) 173-176 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.33 (br t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, NH), 8.01 (s, 1 H, H-5), 7.62 (s, 1 H, H-10), 4.31 (br dd, *J*

= 5.3, 5.2 Hz, 2 H, H-8), 3.83 (br t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.62-3.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.03-3.08 (m, 2 H, H-6), 2.58 (br dd,  $J = 6.2, 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.50 (m, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2\text{N}$ ), 2.07-2.13 (m, 2 H, H-7), 1.84-1.91 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  154.5, 148.7, 136.1, 133.2, 129.9, 117.3, 105.2, 67.1, 66.9 (2), 57.8, 53.8 (2), 41.6, 26.1, 24.4, 21.3. Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ : C, 55.8; H, 6.5; N, 19.1. Encontrado: C, 55.8; H, 6.5, 18.8%.

### Ejemplo 172

#### 7-Etil-7,8-dihidro-6H-[1,2,4]triazino[5,6-f]isoindol-3-amina-1-óxido (247).

**2-Etil-5-nitroisoindolina (245).** Una mezcla del dibromuro **118** (9,27 g, 30,0 mmoles), hidrocloreto de etilamina (2,45 g, 30,0 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (21 ml, 150 mmoles) en DMF (100 ml) se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 90 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fracción orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente para dar el isoindol **245** (3,21 g, 56%) como un aceite oscuro:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.11 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1 H, H-6), 8.05 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, H-4), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-7), 3.99 (s, 4 H, H-1, H-3), 2.82 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  193.0977, encontrado 193.0983.

**N-(2-Etil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)acetamida (246).** Una solución de isoindol **245** (3,20 g, 16,7 mmoles) en MeOH (100 ml) se agitó con Pd/C (5%, 300 mg) bajo  $\text{H}_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La solución se filtró a través de Celita, se lavó con MeOH (3 x 20 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (130 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 ml, 93 mmoles), se añadió gota a gota  $\text{Ac}_2\text{O}$  (13 ml, 138 mmoles) y la solución se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 15 h. La mezcla se repartió entre DCM y solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La solución orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente para dar la acetamida **246** (3,00 g, 88%) como un aceite oscuro:  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.45 (br s, 1 H, H-4), 7.30 (br s, 1 H, NH), 7.18 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, H-6), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, H-7), 3.90 (s, 2 H, H-1), 3.87 (s, 2 H, H-3), 2.76 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ) 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  203.1184, encontrado 203.1188.

**N-(2-Etil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)acetamida (247).** Se añadió  $\text{KNO}_3$  (1,33 g, 13,2 mmoles) en pequeñas porciones, durante 10 min, a una solución agitada de la acetamida **246** (2,45 g, 12,0 mmoles) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 45 min adicionales. Se vertió la mezcla en hielo, se basificó con  $\text{NH}_3$  conc. y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que se purificó por cromatografía sobre  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutra, eluyendo con un gradiente (0-20%) de EtOAc/éter pet., para dar la nitroacetamida **247** (1,49 g, 50%) como un sólido amarillo: pf EtOAc/éter pet.)  $85-87^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  10.43 (br s, 1 H, NH), 8.62 (s, 1 H, H-7), 8.03 (s, 1 H, H-4), 3.96 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.92 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.28 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  250.1192, encontrado 250.1195. Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 57.8; H, 6.0; N, 16.9. Encontrado: C, 57.9; H, 5.9; N, 16.7%.



**2-Etil-6-nitro-5-isoindolinamina (246).** Una mezcla de la nitroacetamida **247** (1,52 g, 6,1 mmoles) y HCl 5M (12 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 min. La suspensión se diluyó con agua (40 ml), se enfrió a 0°C, y se basificó con NH<sub>3</sub> conc. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para dar la nitroanilina **248** (1,13 g, 89%); pf 121-123°C; <sup>1</sup>H NMR δ 7,94 (s, 1H, H-7), 6,64 (s, 1 H, H-4), 6,06 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,83 (br s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,81 (br s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,75 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1,19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.7, 144.6, 131.5, 130.0, 119.3, 111.7, 58.4, 57.3, 49.9, 13.9. Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.0; H, 6.2; N, 20.3. Encontrado: C, 57.8; H, 6.2; N, 20.0%.

**7-Etil-7,8-dihidro-6H-[1,2,4]triazino[5,6-f]isoindol-3-amina-1-óxido (249).** Una mezcla de la nitroanilina **248** (414 mg, 2,0 mmoles) y cianamida (336 mg, 8,0 mmoles) se mezclaron a 100°C, se enfriaron a 50°C, se añadió cuidadosamente HCl conc. (0,78 ml) y se agitó la mezcla a 70-80°C durante 45 min. Se enfrió la mezcla a aprox. 50°C y se añadió solución 7,5M de NaOH (5 ml), hasta reacción fuertemente básica de la mezcla, y se agitó la mezcla a 80-90°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (100 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó para dar el 1-óxido **249** (404 mg, 87%) como un sólido amarillo verdoso: pf 218°C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7,98 (s, 1 H, H-9), 7,38 (s, 1 H, H-5), 7,18 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,86 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1,11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 160.0, 149.8, 148.7, 138.5, 128.9, 118.2, 112.5, 57.5, 57.0, 49.0, 13.5. Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O: C, 57.1; H, 5.7; N, 30.3. Encontrado: C, 57.1; H, 5.6; N, 30.3%.

### Ejemplo 173

#### **7-Etil-7,8-dihidro-6H-[1,2,4]triazino[5,6-f]isoindol-3-amina-1,4-dióxido (250).**

Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,50 ml, aprox. 10 mmoles) a una mezcla agitada del 1-dióxido **249** (328 mg, 1,4 mmoles), TFA (4 ml) y agua (0,3 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a 20°C. Se añadieron dos partes alícuotas más de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,50 ml, aprox. 10 mmoles) al cabo de 3 h y 20 h. Después de 28 h a 20°C, la mezcla se diluyó con solución acuosa de NH<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **250** (68 mg, 19%) como un sólido rojo que se cristalizó como la sal hidrocioruro: pf (MeOH/DCM) 230°C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 11,84 (br s, 1 H, HCl), 8,27 (s, 1 H, H-9), 8,20 (s, 1 H, H-5), 8,14 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4,88-5,05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 4,50-4,73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1,32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 151.4, 143.0, 138.5, 134.0, 130.6, 115.6, 111.4, 56.5, 56.1, 49.1, 10.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 248.1148, encontrado 248.1154.

### Ejemplo 174

#### **7-Metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolin-3-amina-1-óxido (256).**

- 2-Metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (252).** Se añadió gota a gota ácido fórmico (9,4 ml, 250 mmoles) a Ac<sub>2</sub>O (19 ml, 202 mmoles) a 0°C. La solución se agitó a 50°C durante 45 min, se enfrió luego a -18°C, se diluyó con THF (100 ml) y se añadió una solución de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina[(a) Tercel, M.; et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 1084-1094; (b) Zhu, Z., et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 831-837] (**251**) (13,8 g, 5,0 mmoles) en THF (100 ml) y se agitó a temperatura comprendida entre -15 y -18°C durante 30 min. La solución se calentó a 20°C, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml) y EtOAc (250 ml). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en THF (200 ml), se enfrió a -10°C y se añadió solución de BH<sub>3</sub>-DMS (10M, 19,4 ml, 194 mmoles). La solución se agitó a 20°C durante 1 h, se diluyó con MeOH (30 ml) y se acidificó con solución de HCl (1M, 45 ml). La solución se agitó a 40°C durante 15 min, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml) y EtOAc (250 ml). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-5%) de MeOH/DCM, para dar la isoquinolina **252** (12,6 g, 85%), como un sólido anaranjado: <sup>1</sup>H NMR δ 8.09 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1 H, H-6), 7.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H-8), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H-5), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, H-1), 3.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, H-1), 3.23-3.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.99-3.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); MS (APCI) *m/z* 193 (MH<sup>+</sup>, 100%).
- N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)acetamida (253).** Una solución de la isoquinolina **252** (2,5 g, 13,0 mmoles) en EtOH (200 ml) se agitó con Pd/C (5%, 200 mg) bajo H<sub>2</sub> (35 psi (241,15 kPa)) durante 4 h. La solución se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (50 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano (50 ml), se añadió Ac<sub>2</sub>O (2,7 ml, 28,6 mmoles) y la solución se agitó a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 125 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar la acetamida **253** (2,1 g, 77%) como un sólido pardo: pf 157-159 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.29 (br s, 1 H, H-8), 7.27 (br s, 1 H, H-6), 7.22 (br s, 1 H, NH), 7.12 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-5), 4.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, H-1), 3.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, H-1), 3.11-3.25 (m, 2 H, H-3), 2.91-3.00 (m, 2 H, H-4), 2.61 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 168.3, 136.6, 131.0, 129.2, 126.6, 119.2, 118.1, 61.5, 56.6, 47.3, 24.5, 24.0; MS (APCI) *m/z* 205 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O·½CH<sub>3</sub>OH·½H<sub>2</sub>O: C, 65.5; H, 8.4; N, 12.2. Encontrado: C, 65.8; H, 8.8; N, 12.6%.
- 2-Metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (254) y 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (255).** Una solución de KNO<sub>3</sub> (7,9 g, 78,4 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (30 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de la acetamida **253** (14,6 g, 71,3 mmoles) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (200 ml) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 90

min, se vertió luego en hielo/agua (1 l), se ajustó el pH a 10 con NH<sub>3</sub> conc. y la mixtura se extrajo con DCM (4 x 250 ml). Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl (5M, 150 ml) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La solución se enfrió y se reparatió entre NH<sub>3</sub> conc. (70 ml) y DCM (250 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 250 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (5-20%) de MeOH/DCM, para dar (i) la 8-nitroanilina **254** (1,9 g, 12%) como un sólido anaranjado: pf 122-123°C, <sup>1</sup>H NMR δ 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-5), 5.24 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 2 H, H-1), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-3), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-4), 2.46 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 141.5, 134.5, 134.0, 131.6, 124.6, 116.6, 56.3, 51.9, 46.0, 28.7; MS (APCI) *m/z* 208 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·¼H<sub>2</sub>O: C, 56.7; H, 6.4; N, 19.9. Encontrado: C, 56.5; H, 6.8; N, 20.0%; y (ii) 6-nitroanilina **255** (2.8 g, 18%) como un sólido anaranjado: pf 171-172 °C, <sup>1</sup>H NMR δ 7.89 (s, 1 H, H-5), 6.46 (s, 1 H, H-8), 5.85 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 2 H, H-1), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-3), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-4), 2.43 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 144.0, 142.5, 131.4, 125.5, 123.5, 115.4, 57.7, 52.8, 45.8, 28.0; MS (APCI) *m/z* 208 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.0; H, 6.3; N, 20.3. Encontrado: C, 57.9; H, 6.3; N, 20.4%.

**7-Metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolin-3-amina-1-óxido (256).**

Una mixtura de la 6-nitroanilina **255** (2,3 g, 10,7 mmoles) y cianamida (2,0 g, 46,6 mmoles) se fundió a 100°C. Se enfrió la mixtura a 60°C y se añadió lentamente HCl conc. (5 ml). La solución se calentó a 100°C durante 90 min, y se añadieron luego 3 partes alícuotas más de cianamida (2,1 g) y HCl conc. (5 ml) a lo largo de tres horas. La solución se enfrió a 50°C y se basificó con solución de NaOH (7,5M, 20 ml). La solución se calentó a 100°C durante 90 minutos más, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). Se filtró el sólido y se lavó con agua para dar el 1-óxido **256** (1,70 g, 66%) como un sólido pardo: pf 170-175 °C; <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7.90 (s, 1 H, H-10), 7.25 (s, 1 H, H-5), 7.15 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2 H, H-6), 2.96 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-8), 2.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-9), 2.35 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 159.8, 146.8, 144.3, 132.0, 128.4, 121.9, 118.3, 57.3, 51.9, 45.4, 28.3; MS (APCI) *m/z* 232 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O·½H<sub>2</sub>O: C, 55.0; H, 5.9; N, 29.1. Encontrado: C, 55.6; H, 5.5; N, 28.7%.

**Ejemplo 175**

**3-Cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolina-1-óxido (257).**

Se añadió NaNO<sub>2</sub> (570 mg, 8,2 mmoles) en porciones a una solución del 1-óxido **256** (1,8 g, 7,8 mmoles) en TFA (20 ml) y se agitó la mixtura a 0°C durante 4 h. Se vertió la solución en hielo/agua (100 ml), se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). La fracción acuosa se concentró y el residuo se secó. El residuo se disolvió en POCl<sub>3</sub> (40 ml) y DMF (3 gotas) y se calentó a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua (400 ml) se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>

(50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH/DCM, para dar el cloruro **257** (1,47 g, 75%) como un sólido amarillo: *mp* 179 °C (desc.); <sup>1</sup>H NMR δ 8.17 (s, 1 H, H-10), 7.63 (s, 1 H, H-5), 3.80 (s, 2 H, H-6), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-8), 2.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-9), 2.51 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 156.2, 146.3, 145.5, 139.7, 128.0, 124.8, 119.0, 58.0, 52.0, 45.8, 29.7; MS (APCI) *m/z* 251 (MH<sup>+</sup>, 100%), 253 (MH<sup>+</sup>, 30%). Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 52.7; H, 4.4; N, 22.4; Cl, 14.1. Encontrado: C, 52.7; H, 4.4; N, 22.3; Cl, 14.2%.

#### Ejemplo 176

**N-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]-isoquinolin-3-amino-1-óxido (258)**. Una solución del cloruro **257** (500 mg, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,4 ml, 6,0 mmoles) en DME (15 ml) se calentó a 60°C durante 4 h en un tubo de presión sellado. La solución se enfrió a 20°C, se separó el sólido por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo combinado se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente 2-4% de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **258** (460 mg, 88%) como un sólido amarillo: *mp* 193-196 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.03 (s, 1 H, H-10), 7.27 (s, 1 H, H-5), 5.07 (br s, 1 H, NH), 3.69 (s, 2 H, H-6), 3.53 (dq, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-8), 2.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-9), 2.48 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 158.6, 147.0, 144.4, 132.5, 129.6, 122.8, 119.3, 58.2, 52.6, 46.0, 36.3, 29.1, 14.8; MS (APCI) *m/z* 260 (MH<sup>+</sup>, 100%). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O: C, 60.2; H, 6.6; N, 27.0. Encontrado: C, 59.9; H, 6.6; N, 26.9%.

#### Ejemplo 177

**N-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolin-3-amino-1,4-dióxido (259)**. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 1,7 ml, aprox. 17 mmoles) a una solución agitada de TFAA (2,4 ml, 17 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **258** (440 mg, 1,7 mmoles) y TFA (0,66 ml, 8,5 mmoles) en DCM (15 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (80 ml) y se extrajo con DCM (4 x 125 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (1-10%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **259** (35 mg, 8%) como un sólido rojo: *mp* 120-124 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.10 (s, 1 H, H-10), 7.96 (s, 1 H, H-5), 6.95 (br s, 1 H, NH), 3.78 (s, 2 H, H-6), 3.63 (dq, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-8), 2.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H-9), 2.50 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 149.3, 145.5, 136.5, 135.3, 129.3, 120.5, 113.9, 58.1, 52.1, 45.8, 36.5, 29.1, 14.8; MS (APCI) *m/z* 276 (MH<sup>+</sup>, 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 276.1461, encontrado 276.1456.

#### Ejemplo 178

**3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolina-1-óxido (260)**. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (350 mg, 0,3 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> y agitada del cloruro

**257** (750 mg, 3,0 mmoles) y  $\text{Et}_4\text{Sn}$  (1,2 ml, 6,0 mmoles) en DME (35 ml), y se agitó la mixtura a 85°C durante 18 h bajo  $\text{N}_2$ . La solución se enfrió a 20°C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-5%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **260** (590 mg, 81%) como un sólido pardo: pf 129-131 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.21 (s, 1 H, H-10), 7.63 (s, 1 H, H-5), 3.79 (s, 2 H, H-6), 3.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, H-8), 3.02 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, H-9), 2.51 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  167.3, 145.8, 144.6, 138.2, 131.7, 125.0, 118.8, 58.1, 52.3, 45.9, 30.7, 29.6, 12.2; MS (APCI)  $m/z$  245 ( $\text{MH}^+$ , 100%). Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}\cdot\frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.5; H, 6.7; N, 22.4. Encontrado: C, 62.6; H, 6.6; N, 22.4%.

#### 10 Ejemplo 179

##### **3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-g]isoquinolina-1,4-dióxido (261).**

Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  (70%, 2,4 ml, aprox. 25 mmoles) a una solución agitada de TFAA (3,5 ml, 25 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C y se añadió a una solución de 1-óxido **260** (590 mg, 2,4 mmoles) y TFA (0,96 ml, 12,2 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de  $\text{NH}_3$  (80 ml) y se extrajo con DCM (4 x 150 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-5%) de MeOH/DCM para dar el-1,4-dióxido **261** (107 mg, 17%) como un sólido amarillo: pf 124-128 °C;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.23 (s, 1 H, H-10), 8.18 (s, 1 H, H-5), 3.83 (s, 2 H, H-6), 3.15-3.24 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ , H-8), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, H-9), 2.51 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  149.3, 145.5, 136.5, 135.3, 129.3, 120.5, 116.3, 58.1, 51.9, 45.8, 29.6, 23.9, 9.3; MS (APCI)  $m/z$  261 ( $\text{MH}^+$ , 100%). Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\cdot\frac{1}{4}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C, 56.5; H, 5.9; N, 19.9. Encontrado: C, 56.6; H, 5.9; N, 19.7%.

#### 25 Ejemplo 180

##### **9-Metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-h]isoquinolin-3-amina-1-óxido (262).**

Una mixtura de la 8-nitroanilina **254** (510 mg, 2,5 mmoles) y cianamida (460 mg, 10,9 mmoles) se fundió a 100°C. Se enfrió la mixtura a 60°C y se añadió lentamente HCl conc. (4 ml). La solución se calentó a 100°C durante 1 h, y se añadieron luego 3 partes alícuotas más de cianamida (460 mg, 10,9 mmoles) y HCl conc. (5 ml) durante 3 horas. La solución se enfrió a 60°C y se basificó luego con solución de NaOH (7,5M, 10 ml). La solución se calentó a 100°C durante 1 hora más, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). Se filtró el sólido y se lavó con agua (30 ml) para dar el 1-óxido **262** (360 mg, 63%) como un sólido pardo: pf 226-229°C;  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, H-5), 7.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, H-6), 7.09 (br s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.09 (s, 2 H, H-10), 2.88 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, H-7), 2.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H, H-8), 2.40 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); MS (APCI)  $m/z$  232 ( $\text{MH}^+$ , 100%). Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}\cdot\frac{1}{4}\text{CH}_3\text{OH}$ : C, 56.5; H, 5.9; N, 29.3. Encontrado: C, 56.6; H, 5.6; N, 29.1%.

#### Ejemplo 181

**3-Cloro-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido (263).**

Se añadió NaNO<sub>2</sub> (105 mg, 1,5 mmoles) a una solución agitada del 1-óxido **262** (295 mg, 1,3 mmoles) en TFA (10 ml) y se agitó la mixtura a 0°C durante 3 h. La solución se vertió en hielo/agua (50 ml), se concentró y se secó el residuo. El residuo se disolvió en POCl<sub>3</sub> (10 ml) y DMF (2 gotas) y se calentó a 100°C durante 4 h. La solución se enfrió, se vertió en hielo/agua (100 ml), y se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (20 ml). La mixtura se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (3-5%) de MeOH/DCM, para dar el cloruro **263** (240 mg, 75%) como un sólido amarillo: pf 200-205 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-6), 4.32 (s, 2 H, H-10), 3.07-3.13 (m, 2 H, H-7), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-8), 2.57 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 155.9, 148.1, 138.7, 138.1, 132.5, 130.4, 125.7, 57.2, 50.3, 45.8, 30.9; MS (APCI) *m/z* 251 (MH<sup>+</sup>, 100%), 253 (MH<sup>+</sup>, 35%). Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 52.7; H, 4.4; N, 22.4; Cl, 14.1. Encontrado: C, 52.7; H, 4.4; N, 22.2; Cl, 14.4%.

**Ejemplo 182****3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido (264).**

Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (108 mg, 0,09 mmoles) a una solución purgada con N<sub>2</sub> y agitada del cloruro **263** (225 mg, 0,9 mmoles) y Et<sub>4</sub>Sn (0,36 ml, 1,8 mmoles) en DME (15 ml) y se agitó la mixtura a 85°C durante 18 h bajo N<sub>2</sub>. Se enfrió la solución a 20°C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-10%) de MeOH/DCM, para dar el 1-óxido **264** (130 mg, 60%) como un sólido pardo: pf 99-102 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-6), 4.38 (s, 2 H, H-10), 3.05-3.11 (m, 2 H, H-7), 2.98 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H-8), 2.57 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 167.1, 148.4, 137.1, 136.9, 136.3, 129.7, 126.1, 57.4, 50.5, 45.9, 30.7, 30.2, 12.2; MS (APCI) *m/z* (MH<sup>+</sup>, 100%). HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>) *m/z* 245.1402, encontrado 245.1403.

**Ejemplo 183****3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1,4-dióxido (265).**

Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70%, 0,5 ml, aprox. 5 mmoles) gota a gota a una solución agitada de TFAA (0,7 ml, 5 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 10 min, se enfrió luego a 0°C, se añadió a una solución del 1-óxido **264** (120 mg, 0,5 mmoles) y TFA (0,19 ml, 2,5 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La solución se agitó a 20°C durante 4 h, se diluyó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con DCM (4 x 100 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (2-8%) de MeOH/DCM, para dar el-1,4-dióxido **265** (24 mg, 19%) como un sólido rojo: pf 117-121 °C; <sup>1</sup>H NMR δ 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-5), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-6), 4.41 (s, 2 H, H-10), 3.18 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (br t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H-7), 2.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H-8), 2.58 (s, 3 H,

NCH<sub>3</sub>), 1.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS (APCI)  $m/z$  261 (MH<sup>+</sup>, 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>)  $m/z$  261.1352, encontrado: 261.1354.

#### Ejemplo 184

##### Síntesis de las cadenas laterales de amina

5 ***N*<sup>1</sup>-(2-Metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metil-1,2-etanodiamina (268).**

**[(2-Metoxietil)(metil)amino]acetonitrilo (267).** Se añadió gota a gota 2-metoxi-*N*-metiletanamina **266** (10,0 g, 112 mmoles) a una solución acuosa agitada de glicolonitrilo (55%, 12,0 ml, 123 mmoles) a 0°C y se agitó la mezcla a 70°C durante 1 h. Se enfrió la solución a 20°C, y se añadieron Et<sub>2</sub>O (150 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **267** (6,46 g, 45%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 3.63 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 3.50 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.69 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.42 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); HRMS calculado para C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>)  $m/z$  128.0947, encontrado 128.0946.

15 ***N*<sup>1</sup>-(2-Metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metiletano-1,2-diamina (268).** Una mezcla del nitrilo **267** (3,06 g, 23,4 mmoles) y níquel Raney (suspensión al 50% en agua, 15 g) en EtOH (100 ml) y NH<sub>3</sub> conc. (10 ml) se agitó enérgicamente bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (60 ml) y se evaporó el disolvente, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 35°C para dar la diamina bruta **268** (Pasini, C., et al., Pharmaco, Edizione Scientifica 1965, 20, 673-685) (2,45 g, 79%) como un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 3.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.22 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.61 (br s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.49 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.36 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.17 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), no se detectó NH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C NMR δ 59.4, 57.9, 56.3, 42.4, 38.6, 20.2.

25 ***N*<sup>1</sup>-(3-Metoxipropil)-*N*<sup>1</sup>-metil-1,2-etanodiamina (274)**

**3-Metoxipropilcarbamato de *tert*-butilo (270).** Se calentó una solución de la 3-metoxi-1-propanamina (**269**) (20 ml, 195 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (43,5 g, 199 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (400 ml) a la temperatura de reflujo durante 16 h. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y el residuo se secó para dar el carbamato **270** (42,3 g, cuantitativo) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 4.81 (br s, 1 H, NH), 3.44 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.18-3.25 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.75 (p,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.44 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

35 **3-Metoxipropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (271).** Una suspensión del carbamato **270** (5,0 g, 26,4 mmoles), KOH machacado (3,8 g, 67,7 mmoles) en MeI (15 ml) se agitó a 20°C durante 72 h bajo N<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de Celita, se lavó con DCM (2 x 50 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (30-50%) de EtOAc/éter pet., para dar el carbamato **271** (2,0 g, 37%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.38 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2.85 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.78 (tt,  $J = 7.0, 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.46 [s, 9 H,

$C(CH_3)_3$ ]; MS (APCI)  $m/z$  104 ( $MH^+ \cdot tBuCO_2$ , 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para  $C_{10}H_{22}NO_3$  ( $MH^+$ )  $m/z$  204.1600, encontrado 204.1605.

***N*-(3-Metoxipropil)-*N*-metilamina (272).** Una solución de HCl en dioxano (4M, 15 ml, 60 mmoles) se añadió a una solución del carbamato **271** (3,8 g, 18,7 mmoles) en dioxano (50 ml) y se agitó a 20°C durante 24 h. Se evaporó el disolvente para dar la amina **272** bruta como la sal de HCl: (2,6 g, cuantitativo) como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H NMR δ 9.39 (br s, 2 H,  $NH_2^+Cl^-$ ), 3.54 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.36 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.10 (tt,  $J = 7.1, 6.8$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.71 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3 H,  $NCH_3$ ), 2.12 (tt,  $J = 7.0, 6.0$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ); MS (APCI)  $m/z$  104 ( $MH^+$ , 100%); HRMS calculado para  $C_5H_{13}NO$  ( $M^+$ )  $m/z$  103.0997, encontrado 103.0996.

**[(3-Metoxipropil)(metil)amino]acetnitrilo (273).** Una solución del hidrocloreuro de amina **272** (2,6 g, 18,7 mmoles), glicolonitrilo acuoso (55%, 2,4 ml, 24,7 mmoles) y  $Et_3N$  (4,0 ml, 28,1 mmoles) se agitó a 50°C durante 3 h. Se enfrió la solución y se repartió entre agua (50 ml) y  $Et_2O$  (50 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **273** (1,94 g, 73%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.53 (s, 2 H,  $CH_2CN$ ), 3.42 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.33 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.54 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.36 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 1.73 (tt,  $J = 7.1, 6.3$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ); MS (APCI)  $m/z$  143 ( $MH^+$ , 100%).

***N*<sup>1</sup>-(3-Metoxipropil)-*N*<sup>1</sup>-metil-1,2-etanodiamina (274).** Una mezcla del nitrilo **273** (1,94 g, 14,0 mmoles),  $NH_3$  conc. (8 ml) y níquel Raney (suspensión al 50% en agua, 5,3 g) en EtOH (100 ml) se agitó bajo  $H_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con EtOH (50 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina **274** bruta (1,65 g, 83%) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 3.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.33 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.76 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.40 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.21 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 1.74 (tt,  $J = 7.2, 6.2$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), no se detectó  $NH_2$ ; MS (APCI)  $m/z$  147 ( $MH^+$ , 100%); HRMS calculado para  $C_7H_{18}N_2O$  ( $M^+$ )  $m/z$  146.1419, encontrado 146.1424.

**2-(3-Metoxi-1-azetidini)etilamina (277).**

**(3-Metoxi-1-azetidini)acetnitrilo (276).** Una solución de hidrocloreuro de 3-metoxiazetidina (**275**)(McKenzie et al., *PCT Int. Appl.* WO 9605193, **1996**) (3,0 g, 24,4 mmoles), glicolonitrilo acuoso (55%, 3,4 ml, 34,3 mmoles) y  $Et_3N$  (5,2 ml, 37,3 mmoles) se agitó a 20°C durante 3 h, y se calentó luego a 50°C durante 1 h. La solución se enfrió y se repartió entre agua (50 ml) y  $Et_2O$  (50 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **276** (1,76 g, 57%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 4.06 (p,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, CHO), 3.61-3.66 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3.49 (s, 2 H,  $CH_2CN$ ), 3.28 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.22-3.27 (m, 2 H,  $CH_2N$ ); MS (APCI)  $m/z$  127 ( $MH^+$ , 100%).

**2-(3-Metoxi-1-azetidini)etilamina (277).** Una mezcla del nitrilo **276** (1,76 g, 14,0 mmoles),  $NH_3$  conc. (7 ml) y níquel Raney (suspensión al 50% en agua, 4,6 g) en EtOH (100 ml) se agitó bajo  $H_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celita,



se lavó con EtOH (50 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina **277** bruta (950 mg, 52%) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación ulterior:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  4.03 (p,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H, CHO), 3.58-3.63 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.25 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.88-2.93 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.67 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.52 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), no se detectó  $\text{NH}_2$ ; MS (APCI)  $m/z$  131 ( $\text{MH}^+$ , 100%); HRMS (FAB $^+$ ) calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ )  $m/z$  131.1184, encontrado 131.1183.

**2-(2,6-Dimetil-1-piperidinil)etilamina (280).**

**(2,6-Dimetil-1-piperidinil)acetonitrilo (279).** Se añadió dimetilpiperidina (**278**) (5,9 ml, 43,8 mmoles) a una solución acuosa agitada de glicolonitrilo (55%, 5 g, 48,2 mmoles) a 5°C y la solución se agitó a 70°C durante 30 min. La solución se enfrió, se diluyó con éter (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **279** (3,97 g, 60%) como un aceite claro:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  3.78 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.41-2.50 (m, 2 H, 2 x CH), 1.65-1.70 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.25-1.42 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.13 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  153 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

**2-(2,6-Dimetil-1-piperidinil)etilamina (280).** Una mezcla del nitrilo **279** (3,13 g, 20,6 mmoles) y níquel Raney (suspensión al 50% p/p en agua, aprox. 2 ml) en EtOH (30 ml) y  $\text{NH}_3$  conc. (2 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 5 h. La suspensión se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina **280** (2,52 g, 78%) como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación ulterior:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  2.71-2.76 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.63-2.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.41-2.47 (m, 2 H, 2 x CH), 1.49-1.55 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (br s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 1.25-1.42 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.11 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); MS  $m/z$  157 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

**2-(3-Metoxi-1-piperidinil)etilamina (283).**

**(3-Metoxi-1-piperidinil)acetonitrilo (282).** Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,0 ml, 50 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de 3-metoxipiperidina (**281**) (McManus, J.M. et al., J. Med. Chem. 1965, 8, 766-776) (3,80 g, 25,0 mmoles) y glicolonitrilo acuoso (55%, 2,7 ml, 27,6 mmoles), y la solución resultante se agitó a 70°C durante 1,5 h. La solución se enfrió a 20°C y se diluyó con agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 50 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **282** (3,76 g, 97%) como un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación ulterior:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  3.54 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.36-3.40 (m, 1 H, H-3), 3.37 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.77 (dd,  $J$  = 10.9, 3.2 Hz, 1 H, H-2), 2.44-2.56 (m, 3 H, H-2, H-6), 1.75-1.85 (m, 2 H, H-4, H-5), 1.52-1.57 (m, 2 H, H-4, H-5).

**2-(3-Metoxi-1-piperidinil)etilamina (283).** Una mezcla del nitrilo **282** (3,5 g, 22,7 mmoles) y níquel Raney (suspensión al 50% p/p en agua, 8 g) en EtOH (100 ml) y  $\text{NH}_3$  conc. (10 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (60 psi (413,4 kPa)) durante 22 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó el sólido con EtOH (60 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina **283** como un aceite incoloro bruto (3,48 g, 97%) que se utilizó sin purificación ulterior: HRMS (FAB $^+$ ), calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{NH}^+$ )  $m/z$  159,14974, encontrado 159,14976.

**2-(4-Metoxi-1-piperidinil)etilamina (288).**

**4-Metoxipiperidina (286).** Una mezcla de 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (**284**) (Dailewicz, J.C., et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2432-2453) (19,7 g, 98 mmoles), KOH machacado (11,0 g, 196 mmoles) y MeI (7,3 ml, 118 mmoles) en DMSO (100 ml) se agitó a 20°C durante 16 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 150 ml). La fracción orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó y se evaporó el disolvente para dar el éter metílico **285** (19,1 g, 91%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 3.71-3.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.31-3.39 (m, 4 H, CHO, OCH<sub>3</sub>), 3.06-3.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.80-1.85 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.45-1.54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. Una solución de HCl en dioxano (4M, 67 ml, 266 mmoles) se añadió a una solución agitada del éter metílico **285** (19,1 g, 88,7 mmoles) en dioxano (100 ml) y se agitó la mezcla a 20°C durante 96 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se secó para dar el hidrocloreto de amina **286** como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8.99 (br s, 2 H, NH.HCl), 3.40-3.46 (m, 1 H, CHO), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.07-3.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.88-2.94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.91-1.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.63-1.74 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). El hidrocloreto se disolvió en agua (50 ml), se ajustó el pH a 10 con NH<sub>3</sub> conc. y la mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml) para dar la base libre, que se utilizó sin purificación ulterior.

**(4-Metoxi-1-piperidinil)acetonitrilo (287).** Se añadió gota a gota 4-metoxipiperidina (**286**) (10,1 g, 87,6 mmoles) a una solución acuosa agitada de glicolonitrilo (55%, 10,0 g, 96,4 mmoles) a 5°C y la solución se agitó a 70°C durante 1 h. Se enfrió la solución, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar el nitrilo **287** (10,25 g, 76%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.51 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 3.35 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-3.28 (m, 1 H, CHO), 2.72-2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.40-2.46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.90-1.98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.60-1.69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**2-(4-Metoxi-1-piperidinil)etilamina (288).** Una mezcla del nitrilo **287** (10,25 g, 66,5 mmoles) y níquel Raney (50% p/p en agua, aprox. 10 ml) en EtOH (150 ml) y NH<sub>3</sub> conc. (10 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina bruta **288** como un aceite que se utilizó directamente.

**2-(1-Azepanil)etilamina (291).**

**1-Azepanilacetonitrilo (290).** Se añadió gota a gota azepano (**289**) (4,9 ml, 43,8 mmoles) a una solución acuosa agitada de glicolonitrilo (55%, 5,0 g, 48,2 mmoles) a 5°C y la solución se agitó a 70°C durante 30 min. Se enfrió la solución, se diluyó con agua (20 ml), se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). La fracción orgánica se secó y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **290** (5,58 g, 92%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.56 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 2.71 (br dd, J = 5.8, 5.5 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 1.67-1.73 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.59-1.64 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>).

**2-(1-Azepanil)etilamina (291).** Una mezcla del nitrilo **290** (5,58 g, 40,4 mmoles) y níquel Raney (50% p/p en agua, aprox. 5 ml) en EtOH (50 ml) y NH<sub>3</sub> conc. (4 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina bruta **291** como un aceite (2,03 g, 35%) que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 2.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.60-2.68 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.55-1.66 (m, 10 H, 4 x CH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>).

**2-(1,4-Oxazepan-4-il)etilamina (294).**

**2-(1,4-Oxazepan-4-il)acetoniitrilo (293).** Se añadió gota a gota 1,4-oxazepano (**292**) (Turner, S.R. et al., *PCT Int. Appl.* WO 2000 040561, **2000**) (4,95 g, 49,0 mmoles) a una solución acuosa agitada de glicoloniitrilo (55%, 5,3 ml, 53,8 mmoles) a 5°C y se agitó a 70°C durante 1 h. Se añadió más glicoloniitrilo acuoso (55%, 0,96 ml, 6,13 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 min, se enfrió a 20°C y se añadieron Et<sub>2</sub>O (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 30 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente para dar el nitrilo **293** (3,24 g, 47%) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.80-3.84 (m, 2 H, H-5), 3.74-3.77 (m, 2 H, H-3), 3.60 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 2.79-2.84 (m, 4 H, H-2, H-7), 1.92-1.99 (m, 2 H, H-6); HRMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>) *m/z* 140.0950, encontrado 140.0947.

**2-(1,4-Oxazepan-4-il)etanamina (294).** Una mezcla del nitrilo **293** (3,2 g, 22,8 mmoles) y níquel Raney (50% p/p en agua, aprox. 12 g) en EtOH (100 ml) y NH<sub>3</sub> conc. (10 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> (60 psi (413,4 kPa)) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celita, se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y se evaporó el disolvente para dar la diamina **294** bruta (2,98 g, 91%) como un aceite amarillo claro, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 3.64-3.67 (m, 2 H, H-3), 3.57-3.59 (m, 2 H, H-5), 2.49-2.62 (m, 8 H, H-2, H-7, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.71-1.80 (m, 2 H, H-6), no se detectó NH<sub>2</sub>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>) *m/z* 145.13409, encontrado 145.13439.

**N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dipropil-1,2-etanodiamina (297).**

**2-[2-(Dipropilamino)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (296).** Una mezcla de *N,N*-dipropilamina (**295**) (12,6 g, 125 mmoles), *N*-(2-bromoetil)ftalimida (15,8 g, 62,4 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 g, 74,9 mmoles) en DMF (150 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml) y la fracción orgánica se extrajo con HCl 1M (200 ml). La fracción ácida se lavó con éter (2 x 50 ml), se basificó con NH<sub>3</sub> conc. y se extrajo luego con DCM (3 x 100 ml). La fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc, para dar la ftalamida **296** (10,4 g, 60%) como un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 7.81-7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3.75 (dd, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.69 (dd, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.39-2.44 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 1.35-1.45 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>).

***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dipropil-1,2-etanodiamina (297).** Una solución de la ftalimida **296** (10,4 g, 37,8 mmoles), y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (3,7 ml, 75,5 mmoles) en EtOH (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se enfrió la solución a 5°C durante 2 h, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado a la mitad de su volumen. La solución se enfrió a 5°C durante 2 horas más, se enfrió el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en HCl 1M (50 ml), se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y el pH de la fracción acuosa se ajustó a 10 con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar la diamina **297** como un aceite amarillo claro (4,06 g, 74%) que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 2.70 (dd, *J* = 6.2, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.44 (dd, *J* = 6.2, 5.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.32-2.37 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 1.50 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 1.38-1.47 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>).

***N*<sup>1</sup>-(2-Metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metilpropano-1,3-diamina (299).**

**2-{3-[(2-Metoxietil)(metil)amino]propil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (298).** Una suspensión de 2-metoxi-*N*-metiletanamina (**266**) (20,0 g, 224 mmoles), *N*-(3-bromopropil)ftalimida (50,1 g, 187 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,0 g, 224 mmoles) en DMF (200 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió y se evaporó el disolvente para dar la ftalimida **298** (51,7 g, 100%) como un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 7,82-7,86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7,68-7,73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3,73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,42-3,46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3,32 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,53-2,56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,44-2,49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,25 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1,82-1,90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); HRMS (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 277.1552, encontrado 277.1557.

***N*<sup>1</sup>-(2-Metoxietil)-*N*<sup>1</sup>-metilpropano-1,3-diamina (299).** Una solución de ftalimida **298** (50,0 g, 181 mmoles) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (17,5 ml, 362 mmoles) en EtOH (500 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La solución se enfrió a 5°C durante 2 h, el precipitado se filtró, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado a la mitad de su volumen. La solución se enfrió a 5°C durante 2 horas más, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml), y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en HCl 1M (50 ml), se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y el pH de la fracción acuosa se ajustó a 10 con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar la diamina **299** (Sandberg, R., et al., Acta Pharmaceutica Suecica 1979, 16, 386-395) como un aceite amarillo claro (25,2 g, 95%) que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 3.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.21 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.14 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.50 (p, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), no se detectó NH<sub>2</sub>; HRMS (Cl<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O (M-H<sup>+</sup>) *m/z* 145.1341, encontrado 145.1337.

**3-(3-Metoxi-1-azetidil)propilamina (301).**

**2-[3-(3-Metoxi-1-azetidil)propil]-1*H*-isoindol-1,3-2*H*diona (300).** Una suspensión de la 3-metoxiazetidina (**275**) (MacKenzie et al., *PCT Int. Appl.* WO 9605193, **1996**) (1,6 g, 18,8 mmoles), 2-(3-bromopropil)ftalimida (4,8 g, 17,9 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 g, 26,9 mmoles) en THF (150 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fracción orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM), para dar la ftalimida **300** (5,2 g, 65%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3.95 (p, *J* = 5.8 Hz, 1 H, CHO), 3.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.55-3.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.22 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.78-2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.72 (p, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS (APCI) *m/z* 275 (MH<sup>+</sup>, 100%); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) *m/z* 275.1396, encontrado 275.1391.

**3-(3-Metoxi-1-azetidil)propilamina (301).** Una solución de ftalimida **300** (5,2 g, 18,9 mmoles) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1,9 g, 37,8 mmoles) en EtOH (100 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La solución se enfrió a 0°C, se filtró el sólido y se lavó con EtOH frío (20 ml) y EtOAc (100 ml). Se evaporó el disolvente a la mitad de su volumen, se mantuvo a -20°C durante 16 h y se filtró la suspensión. El filtrado se evaporó, se disolvió el residuo en Et<sub>2</sub>O, se filtró el sólido y se evaporó el disolvente para dar la diamina bruta **301** (1,8 g, 66%) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 4.02 (p, *J* = 5.8 Hz, 1 H, CHO), 3.58-3.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.82-2.87 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1.40-1.60 (m, 4 H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); MS (APCI) *m/z* 145 (MH<sup>+</sup>, 100%).

**1-(3-Aminopropil)-3-pirrolidinacarbonitrilo (304).**

**1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil]-3-pirrolidinacarbonitrilo (303).** Una suspensión de 3-pirrolidinacarbonitrilo (**302**) (Swidinsky, J., et al., *J. Pharm. Sci.* **1967**, 56, 192-196) (4,5 g, 15,6 mmoles), *N*-(3-bromopropil)ftalimida (3,48 g, 13,0 mmoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,16 g, 15,6 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 h. La solución se enfrió, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fracción orgánica se extrajo con HCl 1M (2 x 50 ml) y la fracción ácida se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml). La fracción ácida se basificó con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub> y la solución alcalina se extrajo con DCM (3 x 25 ml), se secó la fracción orgánica combinada y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc, para dar la ftalimida **303** (1,70 g, 46%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 7.82-7.87 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.69-7.74 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3.75-3.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.87-2.93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.52-2.60 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N, CH), 2.06-2.15 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.96-2.04 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (p, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 168.4 (2), 133.9 (2), 132.2 (2), 123.1 (2), 122.1, 57.2, 52.6 (2), 36.3, 29.1,

27.2, 26.1; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 283.1321, encontrado 283.1318.

**1-(3-Aminopropil)-3-pirrolidinacarbonitrilo (304).** Una solución de la ftalimida **303** (5,96 g, 21,0 mmoles) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (2,04 ml, 42,0 mmoles) en EtOH (60 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La solución se enfrió a 5°C durante 2 h, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado a la mitad de su volumen. La solución se enfrió a 5°C durante 2 horas más, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado para dar la diamina **304** que se utilizó sin purificación ulterior: <sup>1</sup>H NMR δ 2.94-3.02 (m, 1 H, CHCN), 2.90 (dd, *J* = 9.0, 7.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.61-2.68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.48-2.58 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>N), 2.05-2.15 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.03-2.11 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.68 (p, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), no se detectó NH<sub>2</sub>.

**3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propilamina (306).**

**2-[3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propil]-1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-diona (305).** Una suspensión de 4-metoxipiperidina (**286**) (4,1 g, 35,3 mmoles), *N*-(3-bromopropil)ftalimida (9,0 g, 33,6 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,0 g, 50,4 mmoles) en DMF (80 ml) se agitó a 50°C durante 16 h. Se enfrió la solución, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar la ftalimida **305** (6,0 g, 59%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR δ 7.81-7.86 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3.75-3.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3.28 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.09-3.17 (m, 1 H, CHO), 2.63-2.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.01-2.08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.85 (p, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.74-1.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.5; H, 7.3; N, 9.3. Encontrado: C, 67.3; H, 7.4; N, 9.3%.

**3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propilamina (306).** Una solución de la ftalimida **305** (6,0 g, 19,8 mmoles) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1,9 ml, 40 mmoles) en EtOH (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La solución se enfrió a 5°C durante 2 h, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado a la mitad de su volumen. La solución se enfrió a 5°C durante 2 horas más, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH (5 ml) y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en HCl 1M (50 ml), se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y el pH de la fracción acuosa se ajustó a 10 con solución acuosa diluida de NH<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar la diamina **306** (1,85 g, 54%) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.33 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.17-3.24 (m, 1 H, CHO), 2.71-2.78 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.37 (dd, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.08-2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.85-1.93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.67 (m, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>); MS *m/z* 172 (M<sup>+</sup>, 5%), 128 (60), 57 (100); HRMS calculado para C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>) *m/z* 172.1576, encontrado 172.1571.

**4-(4-Morfolinil)butilamina (308).**

**2-[4-(4-Morfolinil)butil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (307).** Una mezcla de la 4-bromobutilftalimida (10,0 g, 35,4 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,88 g, 42,5 mmoles) y morfolina (4,6 ml, 53,1 mmoles) en DMF (100 ml) se agitó a 100°C durante 8 h, se enfrió a 20°C y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc (300 ml), y agua (300 ml), la fracción orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc, para dar la ftalimida **307** (9,59 g, 94%) como un aceite claro: <sup>1</sup>H NMR δ 7.81-7.86 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.68-7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 3.66-3.72 (m, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>N), 2.41 (br t, *J* = 4.5 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.35 (br dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.69-1.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.58 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**4-(4-Morfolinil)butilamina (308).** Una solución de la ftalimida **307** (9,42 g, 32,7 mmoles) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (3,2 ml, 65,3 mmoles) en EtOH (140 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla a 0°C, se filtró, se enfrió el filtrado a 0°C durante 3 h, y se filtró. Se evaporó el filtrado y se disolvió el residuo en HCl 1M. La solución se lavó con éter (2 x 50 ml) y se ajustó el pH a 10 con solución acuosa de NH<sub>3</sub>. La mezcla resultante se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml), la fracción orgánica combinada se secó y se evaporó el disolvente para dar la diamina **308** (Thompson, A.M., et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 3915-3925) (2,0 g, 39%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ 3.72 (br t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>O), 2.71 (br dd, *J* = 6.9, 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2.44 (br t, *J* = 4.6 Hz, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>N), 2.34 (br dd, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.62 (br s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 1.42-1.59 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 185

**3-(3-(4-(Dimetilamino)butanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (309).** Una mezcla del alcohol 70 (100 mg, 0,41 mmoles), hidrocloreuro del ácido 4-(dimetilamino)butanoico (68 mg, 0,41 mmoles), DCC (93 mg, 0,45 mmoles), DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,06 ml, 0,41 mmoles) en DCM (20 ml) se agitó a 20°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-10%) de MeOH/20% EtOAc/DCM, para dar el éster **309** (137 mg, 94%) como un aceite pardo claro: <sup>1</sup>H NMR δ 8.25 (s, 1 H, H-9), 7.74 (s, 1 H, H-5), 4.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 3.06-3.15 (m, 6 H, H-6, H-8, CH<sub>2</sub>), 2.73 (br s, 2 H, H-7), 2.56 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.29 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.92-1.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 172.6, 164.9, 154.9, 149.1, 147.4, 132.3, 122.7, 114.2, 63.7, 57.7, 43.9 (2), 33.6, 33.2, 32.8, 31.3, 26.8, 25.7, 21.0; HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) *m/z* 358.2005, encontrado 358.2006.

#### Ejemplo 186

**3-(3-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[6,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido (310).** Una mezcla del alcohol 70 (50 mg, 0,20 mmoles), *N*-Boc-valina (44 mg, 0,20 mmoles), DCC (46 mg, 0,22 mmoles) y DMAP (2,5 mg, 0,02 mmoles) en DCM (10 ml) se agitó a 20°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con un gradiente (0-5%) de MeOH/DCM, para dar el

éster bruto, que se suspendió en DCM (2 ml) y se filtró para eliminar subproductos de urea. El filtrado se concentró para dar el éster **310** bruto (84 mg, 93%) como una goma de color pardo claro:  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  8.27 (s, 1 H, H-9), 7.76 (s, 1 H, H-5), 4.96-5.03 (m, 1 H, CH), 4.28 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.08-3.16 (m, 6 H, H-6, H-8,  $\text{CH}_2$ ), 2.21-2.31 (m, 4 H, H-7,  $\text{CH}_2$ ), 2.08-2.17 (br m, 1 H, CH), 1.46 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), no se detectó NH; HRMS calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ )  $m/z$  444.2373, encontrado 444.2382.

### Ejemplo 189

#### Evaluación de la citotoxicidad de los compuestos por el ensayo de proliferación ( $\text{CI}_{50}$ ) en condiciones aerobias e hipóxicas

Compuestos representativos de la invención se evaluaron en condiciones aerobias e hipóxicas en un ensayo de proliferación ( $\text{CI}_{50}$ ), utilizando dos líneas de células: el carcinoma de colon humano HT29, y el carcinoma cervical humano SiHa (Tabla 1).

Las exposiciones a los fármacos se realizaron en placas de 96 pocillos (Nunc) utilizando una incubadora humidificada a  $37^\circ\text{C}$  (20%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) o en el compartimiento de incubadoras ( $37^\circ\text{C}$ ) de una cámara anaerobia (Shell Lab.) donde un gas lavado con un catalizador de paladio (90%  $\text{N}_2$ , 5%  $\text{H}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) asegura una anoxia severa ( $<0,001\%$   $\text{O}_2$ ). Para cada experimento, los compuestos se testaron simultáneamente en condiciones suficientemente oxigenadas e hipóxicas e incluían TPZ como control interno. Un derivado de 8-metil-5-nitroquinolina, SN 24349, conocido por requerir concentraciones muy bajas de oxígeno para bioactivación (Siim et al., Br. J. Cancer 1994, 70, 596-603) se utilizó para confirmar que estaba presente una hipoxia estricta durante el experimento. Los criterios de aceptación del ensayo basados en SN 24349 eran:  $\text{CI}_{50}$  anóxica  $< 3 \mu\text{M}$  para HT29 y  $< 1 \mu\text{M}$  para SiHa; HCR  $> 30$  para HT29 y  $> 100$  para SiHa. Los cultivos de células se dejaron crecer en  $\alpha\text{MEM}$  (Gibco) que contenía 5% de FCS desactivado por calentamiento y mantenido en fase de crecimiento exponencial. Para cada experimento individual, se sembraron un número apropiado de células (HT29 = 1100; SiHa = 1500) en los pocillos en  $\alpha\text{MEM} + 10\%$  FCS + glucosa 10 mM añadida + 2'-desoxicitidina 100  $\mu\text{M}$  (2'dCyd), y se dejaron fijar durante 2-3 horas. El alto contenido de glucosa (concentración final 17 mM) y la presencia de 2'-dCyd minimizan la detención del ciclo celular inducida por la hipoxia. Los cultivos se expusieron luego a los fármacos, utilizando diluciones seriadas al triple por duplicado, durante 4 horas más. Subsiguientemente, las células se liberaron del compuesto por lavado utilizando medios completos (sin glucosa/2'-dCyd) y se mantuvieron en cultivo durante 5 días (condiciones suficientemente oxigenadas) o 6 días (condiciones anóxicas). Las placas se tiñeron con sulforrodamina B como se ha descrito previamente (Wilson et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 31-38) y se determinaron los valores  $\text{CI}_{50}$ .



$CI_{50}$  = Concentración de fármaco para reducir los números de células viables al 50% de los cultivos de células de control mantenidos en las mismas condiciones pero sin exposición al fármaco.

5 HCR = Relación de citotoxicidad hipóxica se define como la relación de los valores  $CI_{50}$  en condiciones aerobias e hipóxicas ( $CI_{50}$  aerobia/ $CI_{50}$  hipóxica).

**Tabla 1. Citotoxicidades de los compuestos de la invención en condiciones suficientemente oxigenadas e hipóxicas, y selectividad hipóxica (HCR) en el ensayo de proliferación.**

No.	HT29			SiHa		
	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficientemente oxigenada	HCR	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficientemente oxigenada	HCR
7	3,0	255 ± 53	67	1,6 ± 1,1	226 ± 46	99
9	4,2 ± 1,5	72 ± 22	17 ± 5	0,9 ± 0,2	59 ± 4	64 ± 4
11	12,4	99 ± 9	7	3,3 ± 0,3	74 ± 27	23 ± 10
13	4,9 ± 0,6	251 ± 24	53 ± 11	1,0 ± 0,1	52 ± 8	51 ± 1
15	37,6	902	24	13,9	460	33
20	15 ± 6	387 ± 108	27 ± 2	8,3 ± 0,4	253 ± 30	31 ± 5
23	2,3 ± 0,6	318 ± 14	152 ± 35	0,7 ± 0,3	105 ± 21	111 ± 5
25	47 ± 4	1520	32	17,7 ± 0,6	751	42
27	4,2	254	61	1,1	143	133
29	2,5	196	77	0,7	63	91
31	5,9 ± 0,8	172 ± 100	26 ± 12	2,5 ± 0,8	162 ± 48	67 ± 2
33	6,3 ± 2,1	315 ± 84	52 ± 4	2,0 ± 1,1	152 ± 38	92 ± 30
35	3,4 ± 0,1	165 ± 10	49 ± 5	1,8 ± 0,2	108 ± 8	61 ± 10
37	5,8 ± 2,9	186 ± 58	49 ± 35	1,3 ± 0,4	101 ± 25	143
39	2,7 ± 0,2	117 ± 47	42 ± 15	1,1 ± 0,1	73 ± 14	65 ± 13
41	93 ± 11	1390 ± 349	19 ± 0,3	46 ± 11	1750 ± 148	46 ± 17
43	3,5 ± 0,3	187 ± 98	56 ± 33	1,2 ± 0,1	91 ± 3	78 ± 11
45	19 ± 2	310 ± 109	17 ± 6	9,9 ± 1,4	245 ± 60	28 ± 11
47	1,4 ± 0,1	72 ± 2	52 ± 1	0,71 ± 0,01	67 ± 5	95 ± 6

No.	<u>HT29</u>			<u>SiHa</u>		
	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficientemente oxigenada	HCR	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficientemente oxigenada	HCR
49	7,1 ± 0,6	399 ± 148	58 ± 26	2,8 ± 1,2	217 ± 52	86 ± 18
51	>50	1610		20,5 ± 3,3	455 ± 25	22 ± 1
53	5,4 ± 2,8	261 ± 90	81 ± 60	2,6 ± 0,4	142 ± 6	55 ± 6
55	2,4 ± 0,3	233 ± 19	102 ± 22	1,4 ± 0,4	99 ± 14	83 ± 34
57	22 ± 1	87 ± 3	4 ± 0,1	10,4 ± 0,6	231 ± 64	22 ± 6
59	7,1 ± 0,8	494 ± 36	70 ± 5	2,0 ± 0,2	114 ± 2	57 ± 1
61	21 ± 8	385 ± 14	20 ± 5	8,8 ± 1,7	357 ± 35	44 ± 12
63	14,2	325 ± 70	28	5,3 ± 0,4	239 ± 22	46 ± 8
65	2,4 ± 0,4	401 ± 236	226 ± 153	1,0 ± 0,5	80 ± 7	155 ± 117
68	48 ± 8	289 ± 3	6,0 ± 0,05	37 ± 2	326 ± 7	8,8 ± 0,2
71	15 ± 3	874 ± 119	57 ± 1	6,9 ± 3,3	680 ± 95	114 ± 31
77	2,8 ± 0,6	349 ± 62	127 ± 12	1,4 ± 0,3	302 ± 48	223 ± 14
79	0,54 ± 0,07	195 ± 99	386 ± 213	0,32 ± 0,09	194 ± 120	738 ± 523
83	1,3 ± 0,2	262 ± 83	249 ± 129	0,58 ± 0,19	300 ± 162	640 ± 411
85	0,63 ± 0,05	161 ± 48	249 ± 55	0,35 ± 0,01	133 ± 42	385 ± 125
87	0,37 ± 0,05	202 ± 72	598 ± 233	0,26 ± 0,08	219 ± 96	1000 ± 431
97	3,5 ± 0,4	185 ± 27	54 ± 14	1,4 ± 0,3	123 ± 17	97 ± 33
99	19 ± 6	459 ± 93	25 ± 2	8,4 ± 3,2	415 ± 133	50 ± 3
104	2,9 ± 0,1	210 ± 38	72 ± 13	1,7 ± 0,2	226 ± 14	134 ± 4
105	13,0 ± 1,3	1040 ± 28	80 ± 2	8,0 ± 0,4	831 ± 30	104 ± 4
136	17,1	774 ± 8	45	6,5 ± 0,2	314 ± 60	48 ± 8
141	2,4 ± 0,1	294 ± 34	121 ± 14	1,8 ± 0,2	377	206
144	4,8 ± 1,3	154 ± 51	31 ± 2	2,4 ± 0,1	147 ± 37	62 ± 19
162	7,7 ± 1,2	717 ± 320	102 ± 57	2,9 ± 0,4	283	86
164	3,6 ± 1,1	121 ± 21	36 ± 5	1,3	95 ± 12	84

No.	<u>HT29</u>			<u>SiHa</u>		
	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficiente-mente oxigenada	HCR	IC <sub>50</sub> (μM) hipóxica	IC <sub>50</sub> (μM) suficiente-mente oxigenada	HCR
173	3,4	60,5	18	1,0	62	64
180	6,3 ± 0,8	158 ± 19	25 ± 3	2,6 ± 0,5	127 ± 14	54 ± 16
189	5,2 ± 0,9	250 ± 119	54 ± 32	1,2 ± 0,1	99 ± 32	88 ± 32
198	2,4 ± 0,1	61 ± 6	23 ± 0,2	0,30 ± 0,02	36 ± 10	87 ± 9
200	22,0 ± 4,2	177 ± 80	8 ± 3	3,4 ± 0,8	90 ± 24	28 ± 6
205	117	495	4	23	>500	
208	5,2 ± 0,3	258 ± 207	46 ± 36	1,9 ± 0,2	176 ± 70	128 ± 3
210	9,6 ± 3,6	708 ± 178	113 ± 53	3,4 ± 0,7	376 ± 10	122 ± 25
212	48,6 ± 12,2	225 ± 136	6 ± 4	29,4 ± 4,2	355 ± 240	14 ± 10
216	8,9 ± 0,4	218 ± 54	25 ± 6	5,05 ± 0,01	216	43
224	13 ± 7	471 ± 443	26 ± 21	4,7 ± 3,3	304 ± 254	53 ± 17
237	4,1	59,1	14	0,67	43,8	66
242	1,5	38 ± 10	19	0,31	25 ± 6	60
244	11 ± 3	188 ± 51	19 ± 5	3,6 ± 0,5	145 ± 29	41 ± 10
250	1,5	6,2		0,85	36 ± 32	80
259	2,60 ± 0,03	154 ± 19	59 ± 7	1,1 ± 0,5	111 ± 51	100 ± 2
261	13 ± 1	24 ± 2	2 ± 0,2	3,1 ± 0,1	18 ± 1	6 ± 0,2

### Ejemplo 188

**Ensayo de extirpación de HT29. Actividad in vivo de una dosis simple del compuesto 77 en combinación con radiación.** La actividad del compuesto 77 contra las células hipóxicas en los tumores HT29 se ilustra en la Figura 1. Se cultivaron tumores subcutáneos HT29 (valor medio de dos diámetros máximos 8-10 mm) por inoculación de 10<sup>7</sup> células (obtenidas por disociación enzimática de esferoides multicelulares) en ratones atímicos CD-1. El compuesto 77 se administró como una sola dosis i.p. (560 μmol/kg, que es el 75% de la dosis máxima tolerada) solo o 5 min después de radiación (20 Gy). Los tumores se escindieron 18 horas después del tratamiento y se extendieron en placas para determinar el número de clonogénicas/g tejido tumoral. La citotoxicidad hipóxica del compues-

to **77** se demuestra por la diferencia entre los grupos de radiación sola y radiación + fármaco. Esta diferencia era estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) utilizando ANOVA y el test Dunnett. La selectividad para las células hipóxicas se demuestra por la mayor actividad de **77** con radiación que como agente único.

5 La actividad de las dosis simples de TPZ y los compuestos **61** y **77** contra las células hipóxicas en HT29 y en dos modelos adicionales de tumores humanos se ilustra en la Figura 2. Los fármacos se administraron por vía i.p. a las dosis indicadas 5 minutos después de la irradiación en experimentos similares al arriba descrito. Todos los fármacos se administraron a  $0,75 \times$  MTD. La actividad se mide como los logaritmos de destrucción celular sumada a la destrucción celular observada para la radiación sola.

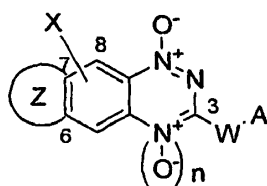
### **Ejemplo 189**

#### **Ensayos de Extirpación Tumoral Fraccionada. Actividad in vivo de dosis múltiples de fármaco en combinación con la radiación fraccionada.**

15 La actividad de dosis múltiples del compuesto **77** y TPZ contra las células hipóxicas en 3 aloinjertos de tumor humano se ilustra en la Figura 3. Tumores subcutáneos (promedio de dos diámetros máximos 8-10 mm) se cultivaron por inoculación de  $10^7$  células en la línea media del lomo en ratones atímicos CD-1. Los fármacos se administraron por inyección i.p. al 100% de la MTD por administración dos veces al día (9 am, 3 pm) durante 4 días, solos o 30 minutos antes de cada una de 8 dosis de 2,5 Gy de radiación local del tumor. Los tumores se extirparon 18 horas después del tratamiento y se extendieron en placas para determinar el número de clonogenes/g de tejido tumoral. La actividad antitumoral se mide como los logaritmos de destrucción celular sumada a la destrucción celular observada para la radiación sola. En cada uno de los tres modelos de tumor investigados, la administración del compuesto **77** o TPZ, 30 minutos antes de cada dosis de radiación, daba un valor significativamente mayor ( $P < 0,05$ ) de destrucción celular comparado con la radiación sola (Figura 3). El compuesto **77** daba mayor destrucción que TPZ en cada uno de los modelos de tumor. En los tumores SiHa, el logaritmo de destrucción celular sumado a la radiación sola era significativamente mayor ( $p < 0,05$ , test t de Student) para **77** más radiación en comparación con TPZ más radiación.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,



Fórmula I

- 5 en donde  
 $n = 0$  ó  $1$ ; y  
 cada X en uno o más de los carbonos 5-8 disponibles en el anillo benzo se selecciona inde-  
 pendentemente de los grupos siguientes, H, halo, R, OH, OR, OC(O)H, OC(O)R,  
 OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR, OC(O)NRR, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR,  
 10 NHC(O)H, NHC(O)R, NRC(O)R, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NRR, NRC(O)NHR, SH, SR, S(O)H,  
 S(O)R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR, SO<sub>2</sub>NRR, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R, C(O)NH<sub>2</sub>,  
 C(O)NHR, C(O)NRR, CONHSO<sub>2</sub>H, CONHSO<sub>2</sub>R, CONRSO<sub>2</sub>R, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>alquilamino cíclico,  
 imidazolilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -alquilpiperazinilo y morfolinilo;  
 en donde cada R se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo, un grupo C<sub>2-4</sub>  
 15 alquenilo, o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico  
 en donde W representa NH, NMe, CH<sub>2</sub>, SO, SO<sub>2</sub>, u O; y  
 A representa H o un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquenilo  
 opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico opcionalmente sustituido en donde  
 los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de  
 20 halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>,  
 OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>,  
 NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>,  
 C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilamino cíclico, imida-  
 25 zolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo; en donde  
 cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidi-  
 nilo y azetidini-  
 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>3</sup>, halo, OH, OR<sup>3</sup>,  
 OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
 NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>,  
 30 NR<sup>3</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN,  
 CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H,  
 C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, y C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; o  
 A representa un grupo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcional-  
 mente sustituido que tiene hasta 12 átomos de carbono, y en donde los uno o más sustitu-

yentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de; halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>3</sup>, halo, OH, OR<sup>3</sup>, OC(O)R<sup>3</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>3</sup>, OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)NHR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, CHO, C(O)R<sup>3</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>3</sup>, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y C(O)NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; y cada grupo heteroarilo incluye uno o más heteroátomos en su sistema de anillos que se seleccionan cada uno independientemente de O, N o S;

en donde cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquénilo opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de: halo, OH, OR<sup>4</sup>, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, SH, SR<sup>4</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>4</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>4</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidínilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>4</sup>, halo, OH, OR<sup>4</sup>, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)NHR<sup>4</sup>, SH, SR<sup>4</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>4</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>4</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y C(O)NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>2-4</sub> alquénilo, halo, OH, OC<sub>1-4</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, COCN o SH;

o en donde W y A representan juntos H o halo;

Z representa un sistema de anillos saturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, condensado con el anillo benzo en las posiciones 6, 7 o las posiciones 7, 8;

en donde los uno o más sustituyentes opcionales del sistema de anillos se seleccionan cada uno independientemente de halo, R<sup>5</sup>, OH, OR<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>5</sup>, OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, NHC(O)H,

$\text{NHC(O)R}^5$ ,  $\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^5\text{C(O)NHR}^5$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^5$ ,  $\text{S(O)H}$ ,  $\text{S(O)R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^5$ ,  $\text{C(O)NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{H}$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C(O)NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_7$  alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
5 lo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
lo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos  $\text{R}^5$ , halo,  $\text{R}^6$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{OC(O)R}^5$ ,  $\text{OC(O)NH}_2\text{OC(O)NHR}^5$ ,  $\text{OC(O)NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{OP(O)(OH)}_2$ ,  $\text{OP(O)(OR}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^5$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{N}^+(\text{-O}^-)\text{R}^5\text{R}^5$ ,  $\text{NHC(O)H}$ ,  $\text{NHC(O)R}^5$ ,  $\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NR}^5\text{R}$ ,  $\text{NR}^5\text{C(O)NHR}^5$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^5$ ,  $\text{S(O)H}$ ,  $\text{S(O)R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
10  $\text{SO}_2\text{NHR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^5$ ,  $\text{C(O)NR}^5\text{R}^5$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{H}$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^5$  y  $\text{C(O)NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ , en donde cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente de un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido o un grupo  $\text{C}_{2-6}$  alqueno-  
lo opcionalmente sustituido o un grupo  $\text{C}_{3-7}$  alquilo cíclico opcionalmente sustituido y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independiente-  
15 mente de: halo,  $\text{R}^6$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^6$ ,  $\text{OC(O)NHR}^6$ ,  $\text{OC(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{OP(O)(OH)}_2$ ,  $\text{OP(O)(OR}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{N}^+(\text{-O}^-)\text{R}^6\text{R}^6$ ,  $\text{NHC(O)R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C(O)R}^6$ ,  $\text{NHC(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C(O)NHR}^6$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{S(O)R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)R}^6$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^6$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_7$  alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
20 lo; en donde cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
lo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos  $\text{R}^6$ , halo,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^6$ ,  $\text{OC(O)NH}_2$ ,  $\text{OC(O)NHR}^6$ ,  $\text{OC(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{OP(O)(OH)}_2$ ,  $\text{OP(O)(OR}^6)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{N}^+(\text{-O}^-)\text{R}^6\text{R}^6$ ,  $\text{NHC(O)H}$ ,  $\text{NHC(O)R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C(O)R}^6$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C(O)NHR}^6$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{S(O)H}$ ,  $\text{S(O)R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
25  $\text{SO}_2\text{NHR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)R}^6$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^6$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{H}$ ,  $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^6$  y  $\text{C(O)NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$ , en donde cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{C}_{2-6}$  alqueno-  
lo, halo,  $\text{OH}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  o  $\text{SH}$ ; y

en donde el sistema de anillos de 4-8 miembros opcionalmente sustituido incluye uno  
30 o más átomos de carbono y/o uno o más restos del sistema de anillos seleccionados de  $\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{NR}^7$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{CONR}^7$ ,  $\text{NHCO}$ ,  $\text{NR}^7\text{CO}$ , en donde cada  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente de un grupo  $\text{C}_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido, un grupo  $\text{C}_{2-6}$  alqueno-  
lo opcionalmente sustituido o un grupo  $\text{C}_{3-7}$  alquilo cíclico opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de halo,  $\text{R}^8$ ,  
35  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^8$ ,  $\text{OC(O)R}^8$ ,  $\text{OC(O)NH}_2$ ,  $\text{OC(O)NHR}^8$ ,  $\text{OC(O)NR}^8\text{R}^8$ ,  $\text{OP(O)(OH)}_2$ ,  $\text{OP(O)(OR}^8)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{R}^8$ ,  $\text{N}^+(\text{-O}^-)\text{R}^8\text{R}^8$ ,  $\text{NHC(O)H}$ ,  $\text{NHC(O)R}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NHC(O)NR}^8\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C(O)NHR}^8$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^8$ ,  $\text{S(O)H}$ ,  $\text{S(O)R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)NH}_2$ ,  $\text{C(O)NHR}^8$ ,  $\text{C(O)NR}^8\text{R}^8$ ,

C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>8</sup>, halo, R<sup>8</sup>, OH, OR<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>,  
 5 OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>,  
 N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>,  
 NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, SH, SR<sup>8</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, CF<sub>3</sub>, CN,  
 CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H,  
 C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; en donde cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de  
 10 un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C<sub>2-6</sub> alqueno opcionalmente susti-  
 tuido o un grupo C<sub>3-7</sub> alquilo cíclico opcionalmente sustituido, y en donde los uno o más sus-  
 tituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de: halo, OH, OR<sup>9</sup>,  
 OC(O)R<sup>9</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>9</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
 NHR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>,  
 15 NR<sup>9</sup>C(O)NHR<sup>9</sup>, SH, SR<sup>9</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, CF<sub>3</sub>, CN,  
 CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H,  
 C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolini-  
 lo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 20 lo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>9</sup>, halo, OH, OR<sup>9</sup>, OC(O)R<sup>9</sup>, OC(O)NH<sub>2</sub>,  
 OC(O)NHR<sup>9</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)  
 R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)NHR<sup>9</sup>, SH,  
 SR<sup>9</sup>, S(O)H, S(O)R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO,  
 C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, y C(O)NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;  
 25 en donde cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, halo,  
 OH, OMe, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H o SH.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Z representa un sistema  
 de anillos saturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido condensado al anillo benzo  
 en las posiciones 6, 7 o las posiciones 7, 8; en donde los uno o más sustituyentes opciona-  
 30 les del sistema de anillos se seleccionan cada uno independientemente de halo, C<sub>1-6</sub> alquilo,  
 OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, N(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, N<sup>+</sup>(-O<sup>-</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)C(O)C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilC(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, SH,  
 35 SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, S(O)H, S(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,  
 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>,  
 C(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,  
 C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo), C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo,

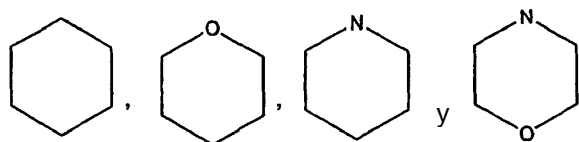
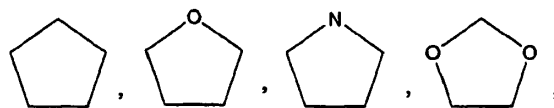


morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 tuyentes están sustituidos opcionalmente con uno o más halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillos  
 opcionalmente sustituido incluye uno o más átomos de carbono y/o  
 uno o más restos del sistema de anillos seleccionados de O, NH,  
 5 N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), CONH, CON (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), NHCO, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquil)CO, en donde cada C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está sustituido  
 opcionalmente con uno o más halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(O C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
 NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, SH, S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo), S(O)H, S(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo,  
 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R, CHO, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo)<sub>2</sub>, C(O)NHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>  
 10 alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo,  
 piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 lo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2  
 en donde Z representa un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, sustituido  
 15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno  
 o más OH, NH y N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, y en donde el anillo incluye  
 opcionalmente uno o más restos O, NH o N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1  
 a 3 en donde Z representa un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, sustituido  
 20 opcionalmente con CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, y  
 en donde el anillo incluye opcionalmente uno o más restos O, NH  
 o N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1  
 a 4, en donde Z representa un anillo de 5 ó 6 miembros sustituido  
 25 opcionalmente con CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, y  
 en donde el anillo de 5 ó 6 miembros se selecciona de los  
 siguientes:



6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde Z representa un anillo de carbonos de 5 miembros insustituido.
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde W representa -NH, o -CH<sub>2</sub>.
- 5 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde A representa H o un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> alquenilo opcionalmente sustituido en donde los uno o más sustituyentes opcionales se seleccionan cada uno independientemente de halo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OC<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
 10 NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NR<sup>2</sup>C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-7</sub> alquilamino cíclico, imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 15 de cada uno de los grupos imidazolilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, azepanilo, pirrolidinilo y azetidini-  
 20 lido están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, OH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, OC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OP(O)(OC<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>alquilo, N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NC<sub>1-6</sub>alquilC(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NHC(O)NH<sub>2</sub>,  
 20 NHC(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NC<sub>1-6</sub>alquilC(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, CHO, C(O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo), CONHSO<sub>2</sub>H, C(O)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>alquilo), y C(O)NC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde A representa  
 25 un grupo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilo, C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOH, -N(C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquil)OC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilN(C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo)<sub>2</sub>, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilN(C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo), -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilNazetidina, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilNpirrolidina, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilNpiperidina, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilN(2,6-(diC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquil)piperidina), -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilNmorfolina, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilazepano, -C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilNoxazepina, C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOC(O)C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilN(C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilOC(O)C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquil(NCO<sub>2</sub>C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquil)C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo opcionalmente sustituido, en donde los uno o más sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente de OH, C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo, OC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>alquilo o CN.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde W y A representan juntos H, halo, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -  
 35 NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NPr<sub>2</sub>, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazetidina-3-OMe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)-(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npirrolidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(2,6-diMepiperidina), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazetidina3-OMe, -

NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-3-OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-4-OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nazepano, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Noxazepina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NazetidinaOMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(pirrolidina-3-CN), NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Npiperidina-4-OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Nmorfolina, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHN(Me)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH(NHCO<sub>2</sub>tBu)CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 10 en donde W y A representan juntos halo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N morfolina, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde cada X en el anillo benzo es H.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo seleccionado de los siguientes:
- 8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- 3-Cloro-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dietil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dietil-*N*<sup>2</sup>-(1,4-dióxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina;
- N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- N*-[2-(1-Piperidinil)etil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- N*-[3-(1-Morfolinil)propil]-8,9-dihidro-7*H*-indeno[5,4-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- 7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetil-1,2-etanodiamina;
- 2-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol;
- 2-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]etanol;
- N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dietil-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-etanodiamina;
- N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dipropil-1,2-

- etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>2</sup>-metil-1,2-  
 etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>2</sup>-metil-1,2-  
 5 etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(3-Metoxipropil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-  
 etanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>2</sup>-(3-metoxipropil)-*N*<sup>2</sup>-metil-  
 1,2-etanodiamina;  
 10 *N*-[2-(3-Metoxi-1-azetidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(3-Metoxi-1-azetidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;  
*N*-[2-(1-Piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(1-Piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 15 *N*-[2-(2,6-Dimetil-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(2,6-Dimetil-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;  
*N*-[2-(3-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(3-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 20 dióxido;  
*N*-[2-(4-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(4-Metoxi-1-piperidínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;  
*N*-[2-(4-Morfolínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 25 *N*-[2-(4-Morfolínil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
*N*-[2-(1-Azepánil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(1-Azepánil)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
*N*-[2-(1,4-Oxazepan-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[2-(1,4-Oxazepan-4-il)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 30 3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol;  
 3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]-1-propanol;  
*N*<sup>1</sup>-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>3</sup>-metil-1,3-  
 propanodiamina;  
*N*<sup>1</sup>-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>3</sup>-metil-1,3-  
 35 propanodiamina;  
*N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(3-Metoxi-1-azetidínil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-  
 dióxido;

- 1-{3-[(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil}-3-pirrolidina-carbonitrilo;
- 1-{3-[(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)amino]propil}-3-pirrolidina-carbonitrilo;
- 5 *N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(4-Metoxi-1-piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 10 *N*-[4-(4-Morfolinil)butil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
*N*-[4-(4-Morfolinil)bulil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
7,8-Dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 3-Yodo-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 15 Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-Etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 3-Alil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 3-(1-Óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;  
3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;
- 20 3-(3-(*Di-terc*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-(3-(*Di-terc*-butoxifosforiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil-dihidrogenofosfato;  
3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 25 *N,N*-Dimetil-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanamina;  
*N*-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil]-*N,N*-dimetilamina;  
*N,N*-Bis(2-metoxietil)-3-(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanamina;
- N*-[3-(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propil]-*N,N*-bis(2-metoxietil)-
- 30 amina;
- 3-[3-(3-Metoxi-1-azetidilil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-[3-(3-Metoxi-1-azetidilil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 3-[3-(1-Pirrolidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-[3-(1-Pirrolidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 35 3-[3-(1-Piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
3-[3-(1-Piperidinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 7-Metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
3-Cloro-7-metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;

- $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(7-metil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(7-metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;
- 5 7-Metil- $N$ -[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- 7-Metil- $N$ -[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;
- 3-Yodo-7-metil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 3-(7-Metil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)propanal;
- 10 7-Metil-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 7-Metil-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 3-(7-Metil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1-propanol;
- $N^7, N^7$ -Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1-óxido;
- 3-Cloro- $N, N$ -dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-amina-1-óxido;
- 15  $N^3$ -Etil- $N^7, N^7$ -dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1-óxido;
- $N^3$ -Etil- $N^7, N^7$ -dimetil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-3,7-diamina-1,4-dióxido;
- 7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 7-(Dimetilamino)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- (3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- 20 (3-Bromo-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- [3-(Etilamino)-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- [3-(Etilamino)-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- 7-({(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi}metil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;
- 25 7-({(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi}metil)-3-iodo-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 7-({(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi}metil)-3-etil-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- (3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- 3-Alil-7-({(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi}metil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 3-[7-({(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi}metil)-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-
- 30 1-propanol;
- 7-({(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi}metil)-3-[3-(4-morfolinilo)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- {3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il}metanol;
- {3-[3-(4-Morfolinil)propil]-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il}metanol;
- 35 (3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)metanol;
- 3-Etil-7-(4-morfolinilometil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;
- 3-Etil-7-(4-morfolinilometil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;
- 2-(3-Amino-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;

- 2-(3-Yodo-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 3-Yodo-7-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno(5,6-*e*)[1,2,4]triazina-1-  
 óxido;  
 3-Etil-7-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 5 2-(3-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 2-(3-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazin-7-il)etanol;  
 3-Etil-7-[2-(4-morfolinilo)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 3-Etil-7-[2-(4-morfolinilo)etil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1,4-dióxido;  
 7,8,9,10-Tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 10 3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidronafto[2,1-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 6,7,8,9-Tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 15 3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1$ -(1-Óxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 20  $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7,8,9-tetrahidronafto[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 7,8,9,10-Tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-  
 etanodiamina;  
 25  $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-ciclohepta[*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-  
 1,2-etanodiamina;  
 6,7-Dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 $N^1, N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 30  $N^1$ -(1,4-Dióxido-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-6,7-dihidrofuro[3,2-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 3-Amino-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-ilamina;  
 35 3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1$ -(Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2, N^2$ -dietil-1,2-etanodiamina;

- $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dietil-1,2-etanodiamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 3-Yodo-7,8-dihidrobenzofuro[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 5 3-(1-Óxido-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)propanal;  
 3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 3-[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidrofuro[2,3-*g*][1,2,4]benzotriazina-1,4-dióxido;  
 [1,3]Dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazina-1-óxido;  
 10  $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido[1,3]dioxolo[4,5-*g*][1,2,4]benzotriazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etanodiamina;  
 9,10-Dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etano-  
 15 diamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-9,10-dihidro-8*H*-cromeno[6,5-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 7,8-Dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 20  $N^1,N^1$ -Dimetil- $N^2$ -(1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-il)-1,2-etanodiamina;  
 $N^1$ -(1,4-Dióxido-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-il)- $N^2,N^2$ -dimetil-1,2-etano-  
 diamina;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1-óxido;  
 $N$ -[3-(4-Morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-cromeno[6,7-*e*][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido;  
 25 7-Etil-1-óxido-7,8-dihidro-6*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*f*]isoindol-3-ilamina;  
 7-Etil-1,4-dióxido-7,8-dihidro-6*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*f*]isoindol-3-ilamina;  
 7-Metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1-óxido;  
 $N$ -Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
 30  $N$ -Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolin-3-amina-1,4-dióxido;  
 3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1-óxido;  
 3-Etil-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazino[6,5-*g*]isoquinolina-1,4-dióxido;  
 9-Metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolin-3-amina-1-óxido;  
 3-Cloro-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido;  
 35 3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1-óxido;  
 3-Etil-9-metil-7,8,9,10-tetrahidro[1,2,4]triazino[5,6-*h*]isoquinolina-1,4-dióxido;  
 3-(3-(4-(Dimetilamino)butanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-*e*][1,2,4]triazina-1-óxido;  
 y



3-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoiloxi)propil)-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1-óxido.

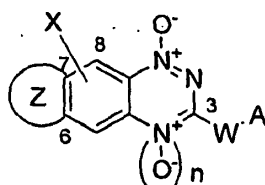
14. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionado de 3-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-e][1,2,4]triazina-1,4-dióxido o *N*-[3-(4-morfolinil)propil]-7,8-dihidro-6*H*-indeno[5,6-e][1,2,4]triazin-3-amina-1,4-dióxido.
15. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en un método de terapia.
16. Una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizador farmacéuticamente aceptable.
17. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición terapéuticamente eficaz como se define en la reivindicación 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo que tiene células tumorales.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde las células tumorales del individuo se encuentran en un ambiente hipóxico.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en donde el medicamento se adapta ulteriormente de tal modo que permite que se administre adicionalmente al individuo radioterapia antes, durante o después de la administración del medicamento.
20. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el medicamento se adapta ulteriormente de tal modo que permite que uno o más agentes quimioterapéuticos se administren adicionalmente al individuo antes, durante o después de la administración del medicamento.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde los uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de cisplatino u otros derivados basados en platino, temozolomida u otros agentes de metilación del DNA, ciclofosfamida u otros agentes alquilantes del DNA, doxorubicina, mitoxantrona, camptotecina u otros inhibidores de las topoisomerasas, metotrexato, gemcitabina u otros antimetabolitos y docetaxel u otros taxanos.
22. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 en donde el individuo es humano.
23. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en un método de terapia de un individuo que tiene células tumorales.
24. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 24 en donde las células tumorales del individuo se encuentran en un ambiente hipóxico.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en donde el método de terapia incluye radioterapia que se administra al individuo antes, durante o después de la administración del compuesto.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el método de terapia incluye la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos al individuo antes, durante o después de la administración del compuesto.

27. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde los uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de cisplatino u otros derivados basados en platino, ... u otros agentes de metilación del DNA, ciclofosfamida u otros agentes alquilantes del DNA, doxorubicina, mitoxantrona, camptotecina u otros ... de las topoisomerasas, metotrexato, gemcitabina u otros antimetabolitos y docetaxel u otros taxanos.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde el individuo es humano.

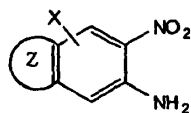
29. Un método de fabricación de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,



Fórmula I

en donde n, X, Z, W y A son como se define arriba;

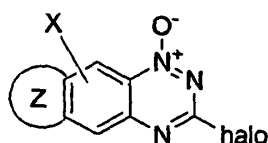
Incluyendo el método los pasos de hacer reaccionar un compuesto de nitroanilina de Fórmula II



Fórmula II

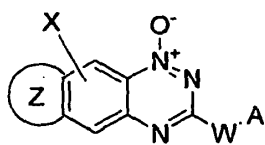
en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I, con una cianamida, seguido por un paso de ciclación en condiciones básicas para dar un compuesto monóxido de Fórmula I donde n representa 0, y de oxidar opcionalmente el compuesto de tipo monóxido de Fórmula I para formar un compuesto dióxido de Fórmula I en donde n representa 1.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, que incluye adicionalmente los pasos de convertir un monóxido de Fórmula III



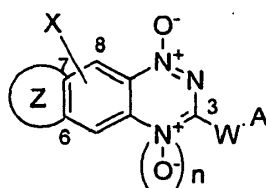
Fórmula III

en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula I; en un compuesto monóxido de Fórmula IV:



Fórmula IV

en donde X y Z son como se define arriba para un compuesto de Fórmula III y W y A son como se define en la reivindicación 29 y representan juntos distinto de halo; y de oxidar  
5 opcionalmente el compuesto monóxido resultante para formar un compuesto dióxido de Fórmula I:

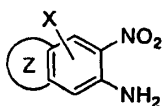


Fórmula I

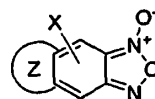
donde n representa 1 y X, Z, W y A son como se define en la reivindicación 29.

10 31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde halo de la Fórmula III representa cloro, bromo o yodo.

32. Un método de fabricación de un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que incluye el paso de hacer reaccionar un compuesto de nitroanilina de Fórmula II:



Fórmula II



Fórmula V

15

20

en donde X y Z son como se define en la reivindicación 1 para un compuesto de Fórmula I, con hipoclorito de sodio en presencia de una base para formar un furoxano de Fórmula V en donde X y Z son como se define en la reivindicación 1 para un compuesto de Fórmula I, y  
hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con una cianamida sustituida para dar un compuesto dióxido de Fórmula I en donde n representa 1.

Figura 1

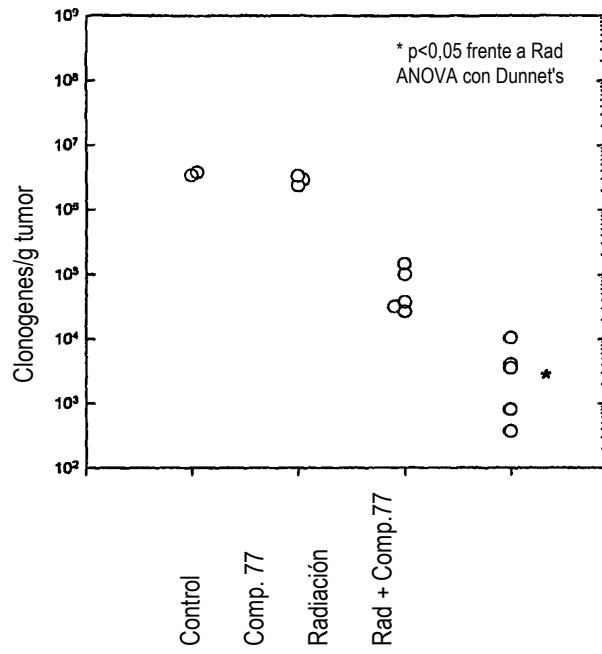
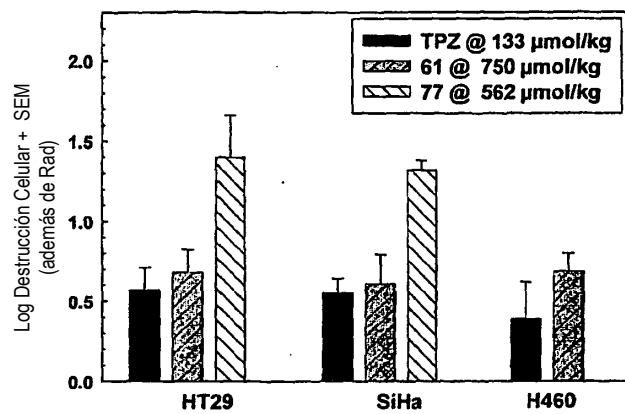
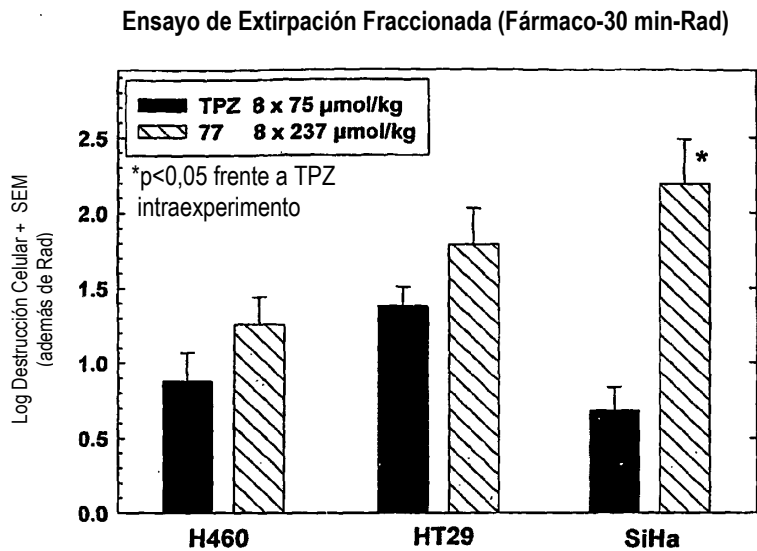


Figura 2



**Figura 2.** Actividad de una sola dosis (0,75 x MTD) de TPZ y los compuestos **61** y **77** contra las células hipóxicas en tres modelos de aloinjerto de tumores humanos: HT29, carcinoma de colon humano; SiHa, carcinoma cervical humano; H460, carcinoma de pulmón no microcítico.

Figura 3



**Figura 3.** Actividad de dosis fraccionada de TPZ y compuesto 77 contra las células hipóxicas en tres modelos de aloinjerto de tumores humanos: H460, carcinoma de pulmón no microcítico; HT29, carcinoma de colon humano; SiHa, carcinoma cervical humano. Los fármacos (1,0 x MTD fraccionada) se administraron 30 min antes de cada una de 8 dosis de 2,5 Gy de radiación.