

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 160**

51 Int. Cl.:
C07D 495/16 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07807337 .6**
96 Fecha de presentación: **14.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2065388**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.06.2009**

54 Título: **DERIVADO DE PIRAZOLOPIRIMIDINA.**

30 Prioridad:
19.09.2006 JP 2006253465

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2012

73 Titular/es:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, NIHONBASHI-HONCHO
CHUO-KU TOKYO 103-0023, JP

72 Inventor/es:
OHSUKI, Satoru;
TENGEIJI, Atsushi;
IKEDA, Masahiro;
SHIBATA, Yoshihiro;
NAGATA, Chikahiro y
SHIMADA, Takashi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 160 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

Derivado de pirazolopirimidina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto tricíclico derivado de pirazolopirimidina que inhibe el efecto de la proteína 90 de choque térmico (HSP90).

Técnica anterior

La HSP90 es una proteína chaperona intracelular esencial. Las proteínas chaperonas son proteínas que se unen a diversas proteínas para ayudar en el plegamiento de las proteínas unidas. Un grupo de proteínas cuyo plegamiento requiere la HSP90 se denomina comúnmente proteínas cliente de la HSP90.

10 Se supone que la HSP90 así como proteínas múltiples tales como co-chaperonas, proteínas compañeras e inmunofilinas están implicadas en el mecanismo del plegamiento de proteínas cliente por la HSP90 y que ayudan conjuntamente en el plegamiento de proteínas cliente de HSP90 (documento 1 no de patente); sin embargo, los detalles del mecanismo todavía no están suficientemente claros. Se supone que las proteínas cliente de la HSP90 forman un complejo con la HSP90, con co-chaperonas y similares y después cambian conformacionalmente a
15 proteínas maduras y que los proteosomas ubiquitinan y degradan a las proteínas cuando no están plegadas normalmente por la HSP90 y similares (documentos 1 a 4 no de patente).

En los últimos años, se han previsto inhibidores de HSP90 como candidatos para agentes terapéuticos para diversas enfermedades (por ejemplo, cáncer, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades autoinmunes y enfermedades asociadas con lesión
20 celular apoptótica) (documento 2 no de patente).

En particular, dado que muchas proteínas asociadas con cáncer, incluyendo dianas moleculares para agentes anticancerosos, son proteínas cliente de la HSP90, se han previsto inhibidores de HSP90 como candidatos para agentes anticancerosos. Por ejemplo, proteínas múltiples implicadas en la presencia y desarrollo del cáncer tales como Her2, Raf y Akt y telomerasa se conocen como proteínas cliente de la HSP90 (documento 1 no de patente).
25 Se supone que estas proteínas asociadas con cáncer cambian de proteínas inmaduras a proteínas maduras y que actúan para producir la transformación de células malignas, usando la HSP90 como una proteína chaperona. La HSP90 es una proteína que no solamente existe en células cancerosas sino también en células normales, y se ha informado que la afinidad con una proteína cliente y la actividad ATPasa necesaria para su actividad chaperona es mayor en células cancerosas que en células normales (documentos 1 a 3 no de patente). Por lo tanto, se supone
30 que los inhibidores de HSP90 pueden inactivar proteínas múltiples asociadas con cáncer simultáneamente de una manera específica en células cancerosas, y se han previsto como candidatos para agentes anticancerosos que sean potentes y que tengan un amplio espectro antitumoral.

Como inhibidores de la HSP90 se conocen geldanamicina, herbimicina, 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) y similares (documentos 1 a 4 no de patente). Estos compuestos se unen al bolsillo de unión del ATP en el N-terminal de la HSP90 e inhiben la unión de la HSP90 al ATP para inhibir la función de la HSP90 como una proteína chaperona. Además de los compuestos mencionados anteriormente se han indicado diversos compuestos que
35 inhiben la HSP90 (documento 1 de patente, documento 5 no de patente y documento 6 no de patente).

[Documento 1 de patente] WO 2005/28434
40 [Documento 1 no de patente] Medicinal Research Reviews (2006) Vol. 26, N° 3, 310-338
[Documento 2 no de patente] TRENDS in Molecular Medicine (2004) Vol. 10, N° 6, 283-290
[Documento 3 no de patente] British Journal of Pharmacology (2005) 146, 769-780
[Documento 4 no de patente] TRENDS in Biochemical Sciences (2006) Mar, 31(3), 164-172
[Documento 5 no de patente] Journal of Medicinal Chemistry (2005) Vol. 48, N° 13, 4212-4215
[Documento 6 no de patente] Journal of Medicinal Chemistry (2006) Vol. 49, N° 1, 381-390

45 El documento US 2005/0119282 describe derivados de pirazolo [3,4-d]pirimidina como inhibidores de la HSP90.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

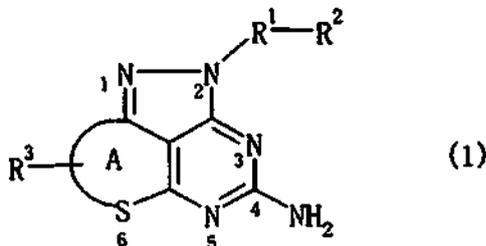
Aunque se han previsto inhibidores de HSP90 para su uso como medicamentos, en particular como agentes anticancerosos, como se ha descrito anteriormente, aún no se ha obtenido ningún compuesto que sea eficaz. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar un nuevo compuesto que inhiba el efecto de la HSP90, en particular un
50 nuevo compuesto que inhiba la función de la HSP90 como una proteína chaperona y que tenga actividad antitumoral.

Medios Para resolver los problemas

Como resultado de amplios estudios para resolver los problemas anteriores, los inventores de la presente invención han descubierto un nuevo compuesto tricíclico obtenido a partir de pirazolopirimidina que se representa por la fórmula (1), como un nuevo compuesto que inhibe la actividad ATPasa de HSP90 y que tiene actividad antitumoral. Este descubrimiento ha conducido a la consecución de la presente invención.

5 Específicamente, la presente invención proporciona:

[1] Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal médicamente aceptable del compuesto:



en el que, en la fórmula (1),

R¹ representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono

R² representa un grupo piridilo que puede tener un sustituyente o varios sustituyentes,

El anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A, distintos del átomo de azufre en la posición 6, son átomos de carbono), y

R³ representa un átomo de hidrógeno o 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en la que

los sustituyentes iguales o diferentes,

cada uno representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo oxo, y

cuando existe una pluralidad de átomos iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes;

[2] El compuesto de acuerdo con [1], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que R¹ en la fórmula (1) es un grupo metileno;

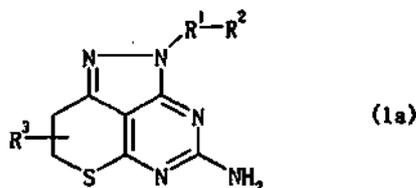
[3] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] o [2], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que R³ en la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en el que

el mismo sustituyentes o sustituyentes diferentes

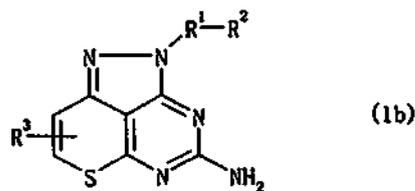
son cada uno independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano y un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes;

[4] El compuesto de acuerdo con [1], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que en la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1a):

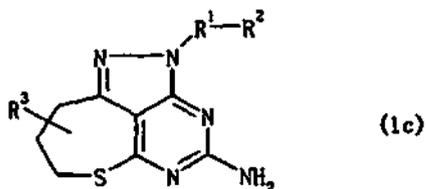


en el que, en la fórmula (1a), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ en [1], respectivamente;

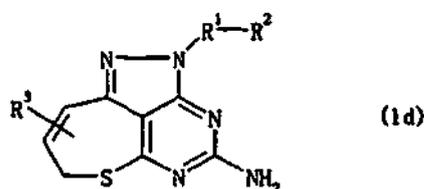
[5] El compuesto de acuerdo con [1], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1b):



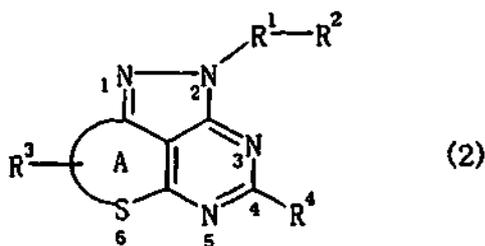
en el que, en la fórmula (1b), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ en [1], respectivamente; [6] El compuesto de acuerdo con [1], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1c):



5 en el que, en la fórmula (1c), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ en [1], respectivamente; [7] El compuesto de acuerdo con [1], o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1d):



10 en el que, en la fórmula (1d), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ en [1], respectivamente; [8] Un compuesto representado por la fórmula (2), o una sal médicamente aceptable del compuesto:



en el que, en la fórmula (2),

15 R¹ representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono,

R² representa un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes,

El Anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos de azufre en la posición 6 son átomos de carbono),

20 R³ representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en el que

el mismo sustituyentes o sustituyentes diferentes

25 cada uno representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos, que puede tener uno o

varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

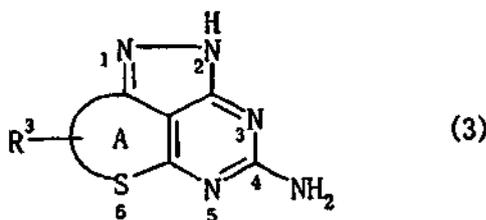
30 que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo oxo, y

cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios

sustituyentes, y

R⁴ representa un grupo amino que tiene un grupo protector;

[9] Un compuesto representado por la fórmula (3), o una sal médicamente aceptable del compuesto:



5 en el que, en la fórmula (3),

El anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos del átomo de azufre en la posición 6 son átomos de carbono), y

R³ representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

10 en el que

los sustituyentes iguales o diferentes

cada uno representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquililo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes, y un grupo oxo,

20 cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes;

25 [10] Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal del compuesto aceptable desde el punto de vista médico, como principio activo;

[11] Un agente anticanceroso que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal del compuesto aceptable desde el punto de vista médico, como principio activo;

30 [12] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal del compuesto aceptable desde el punto de vista médico y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

[13] El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal del compuesto aceptable desde el punto de vista médico, para la fabricación de un medicamento.

Ventajas de la invención

35 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo compuesto que inhibe un efecto de la HSP90 y un agente terapéutico para una enfermedad producida por un efecto de la HSP90 que comprende el compuesto. En particular, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo compuesto que inhibe la función de la HSP90 como una proteína chaperona y que tiene actividad antitumoral y un agente anticanceroso que comprende el compuesto.

Mejor modo para realizar la invención

40 En la presente invención, la expresión "proteína 90 de choque térmico" o "HSP90" se refiere a cualquiera o a toda la familia de la HSP90 a menos que se especifique de otra manera. La familia de la HSP90 incluye, por ejemplo, la HSP90 α , HSP90 β , la proteína de 94kDa regulada por glucosa (PRG94) y la proteína 1 asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAP1)/ Hsp75.

45 En la presente invención, la expresión "inhibidores de la HSP90" se refiere a un compuesto o composición que inhibe parcial o completamente un efecto de la HSP90. Los ejemplos de inhibidor de la HSP90 incluyen un compuesto o una composición que inhibe parcial o completamente la expresión de la HSP90 y un compuesto o una composición que inhibe parcial o completamente la función de la HSP90 como una proteína chaperona.

50 En el presente documento, la expresión "función de la HSP90 como una proteína chaperona" se refiere a una función de la HSP90 para ayudar, por ejemplo, en el plegamiento de una proteína cliente para convertir la proteína cliente en su forma de funcionamiento o una función de la HSP90 para estabilizar una proteína cliente.

Por consiguiente, los ejemplos específicos de inhibidor de la HSP90 incluyen un compuesto que inhibe la expresión de la HSP90, un compuesto que inhibe la unión de la HSP90 con una proteína cliente, un compuesto que inhibe la

unión de la HSP90 con co-chaperonas o con inmunofilinas, un compuesto que inhibe la unión de la HSP90 con ATP, un compuesto que inhibe la actividad ATPasa de la HSP90 y un compuesto que inhibe el cambio conformacional de la HSP90. El inhibidor de la HSP90 puede usarse como un agente terapéutico para una enfermedad producida por un efecto de la HSP90.

- 5 En la presente invención, los ejemplos de "enfermedades producidas por un efecto de la HSP90" incluyen cáncer, enfermedades neurodegenerativas, tales como, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades autoinmunes y enfermedades asociadas con la lesión celular apoptótica..

Cada sustituyente en las fórmulas (1) a (3) de acuerdo con la presente invención se describirá a continuación.

En primer lugar, se describirá R¹.

- 10 R¹ representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono.

15 El "grupo metileno, grupo etileno o grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexiletilo.

A continuación, se describirá R².

R² representa un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

- 20 El grupo arilo en el "grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. El grupo arilo puede estar enlazado en cualquier posición. Los Ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo fluorenilo. Estos grupos arilo pueden estar sustituido con uno o de 2 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes y c), d), f) a j) y l) a q) en el último grupo sustituyente descrito.

- 25 En el presente documento, el grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en el "grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los Ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexiletilo. Estos grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono pueden estar sustituidos con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. El grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en tanto en cuanto puede estar sustituido.

- 35 El grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto monocíclico o heterocíclico condensado, saturado o insaturado que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en la estructura de anillo. El grupo heterocíclico puede estar enlazado en cualquier posición. Los ejemplos del grupo heterocíclico saturado incluyen un grupo obtenido a partir de azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, dioxano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, homomorfolina o homopiperazina. Los ejemplos del grupo heterocíclico insaturado incluyen un grupo obtenido a partir de pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiofeno, furano, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, piridina, dihidropiridina, piridazina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, indol, 1,3-dioxaindan, benzotiazol, benzodioxol, benzodioxano o tiazolopiridina. Estos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos con uno o de 2 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes y c), d), f) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. En el presente documento, el "grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" es como se ha definido anteriormente.

A continuación, se describirá R³.

- 50 R³ representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido (en el que cada uno de los sustituyentes iguales o diferentes representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede

tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo oxo, y cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes).

Cuando R³ representa de 2 a 4 sustituyentes iguales o diferentes, el Anillo A puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

El "grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" es como se ha definido anteriormente.

El grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono en el "el grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propeno, un grupo 3-metil-2-penteno, un grupo 1-butenilo, un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexeniletilo. Estos grupos alqueno que tienen de 2 a 8 átomos de carbono pueden estar sustituidos con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. El grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

El grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono en el "grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 3-butinilo y un grupo 4-pentinilo. Estos grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono pueden estar sustituidos con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. El grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

El grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en el "grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere un grupo alcoxi que contiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha descrito anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo isobutiloxi, un grupo ciclopropilmetiloxi y un grupo ciclopentilmetiloxi. Estos grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono pueden estar sustituidos con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. EL grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

El grupo alcocarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en el "grupo alcocarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alcocarbonilo que contiene un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha descrito anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo alcocarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo ciclopropilmetiloxicarbonilo y un grupo ciclopentilmetiloxicarbonilo. Estos grupos alcocarbonilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono pueden estar sustituidos con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. El grupo alcocarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

El "grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo carbamoilo que tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo carbonilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes, además de un grupo carbamoilo.

En el presente documento, el grupo carbamoilo que tiene un sustituyente o sustituyentes se refiere a un grupo carbamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente y un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyentes o sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos del grupo saturado heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros incluyen un grupo

azetidincarbonilo, un grupo pirrolidincarbonilo, un grupo morfolinocarbonilo y un grupo piperazincarbonilo. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con uno, 2 ó 3 sustituyentes o átomos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo alquilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente y c) a j) y l) a q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito. El grupo carbonilo saturado heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos. Cuando el grupo carbonilo saturado heterocíclico que contiene nitrógeno contiene como un átomo constituyente un átomo de nitrógeno distinto del átomo de nitrógeno enlazado al grupo carbonilo, como un grupo piperadincarbonilo o similar, el átomo de nitrógeno distinto del átomo de nitrógeno enlazado al grupo carbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre a), a), j), k), n), p) y q) en el último Grupo de Sustituyentes descrito.

El "grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo carbamoiloxi que contiene un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente, en su estructura. Los ejemplos del grupo carbamoiloxi incluyen un grupo carbamoiloxi, un grupo metilcarbamoiloxi, un grupo etilcarbamoiloxi, un grupo ciclopropilmetilcarbamoiloxi, un grupo N,N-dimetilcarbamoiloxi, un grupo N-etil-N-metilcarbamoiloxi, un grupo pirrolidinocarboxi, un grupo morfolinocarboxi y un grupo 4-metilpiperazinocarboxi.

El "grupo alquilsulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alquilsulfoniloxi que contiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes incluyen un grupo metanosulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo etanosulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo isopropilsulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciclopropanosulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciclopentanosulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo ciclopentilmetanosulfoniloxi que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, además de un grupo amino. El sustituyente para el grupo amino se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente, un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo alcanilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente, un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo sulfonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes.

En el presente documento, el "grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo arilcarbonilo que contiene un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, incluyen un grupo fenilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo naftilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo fluorenilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo carbonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo carbonilo heterocíclico que contiene un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo carbonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes incluyen un grupo furoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo tetrahydrofuroilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo tetrahidropirancarboneilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo pirrolidincarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo pipercolinoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo morfolincarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo piperazincarbonilo que puede tener un sustituyente o varios sustituyentes, un grupo picolinilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo nicotinoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo imidazolcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo tiazolcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo alquilsulfonilo que contiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente, en su estructura. Los Ejemplos del grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes incluyen un grupo metanosulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo etanosulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo isopropilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciclopropanosulfonilo que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo ciclopentanosulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes

y un grupo ciclopentilmetanosulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo arilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo arilsulfonilo que contiene un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo arilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes incluyen un grupo fenilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo naftilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo fluorenilsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo sulfonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere a un grupo sulfonilo que contiene un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes como se han definido anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo sulfonilo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes incluyen un grupo tetrahidropiransulfonilo que puede tener sustituyentes o sustituyentes, un grupo tiofenosulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo furansulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo isoxazolesulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo tiazolsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo imidazolsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo pirazolsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo piridinsulfonilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

El "grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes" es como se ha definido anteriormente.

El "grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes" es como se ha definido anteriormente.

La frase "cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes" se refiere al hecho de que un anillo de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes está enlazado al Anillo A en la fórmula (1) de una manera condensada o espiro. El anillo de 3 a 8 miembros puede ser un anillo saturado o un anillo insaturado y puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en forma de un átomo constituyente del anillo distinto de un átomo de carbono. El anillo de 3 a 8 miembros pueden estar sustituido con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre a) a q) en el Grupo de Sustituyentes anterior. El anillo de 3 a 8 miembros puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con estos sustituyentes, en la medida en que puedan estar sustituidos.

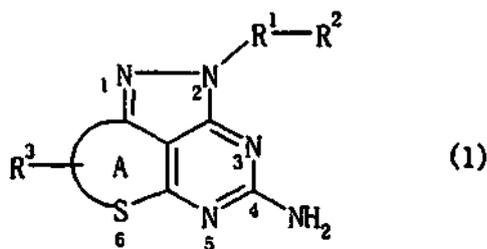
A continuación, se describirá R⁴.

R⁴ representa un grupo amino que tiene un grupo protector.

El grupo protector en el "grupo amino que tiene un grupo protector" no está particularmente limitado en la medida en que sea un grupo protector en una de las reacciones de química orgánica conocidas. Los ejemplos del grupo protector amino que tiene un grupo protector incluyen un grupo alcanoilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo *tert*-butoxicarbonilamino, un grupo di(*tert*-butoxicarbonil)amino, un grupo benciloxicarbonilamino, un grupo di(benciloxicarbonil)amino, un grupo *p*-metoxibencilamino, un grupo di(*p*-metoxibencil)amino, un grupo 2,4-dimetoxibencilamino, un grupo di(2,4-dimetoxibencil)amino y un grupo N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2,4-dimetoxibencil)amino

A continuación, se describirá el Anillo A.

El Anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros. El anillo Ring A es, como se representa mediante la fórmula (1):



un grupo heterocíclico de 6 o 7 miembros que contiene como un átomo constituyente un átomo de azufre en la posición 6 del compuesto de la fórmula (1). Los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos del átomo de azufre están formados de átomos de carbono. El Anillo A puede tener un doble enlace en el mismo.

[Grupo Sustituyente]

a) un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo

ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexiletilo.

b) un grupo alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El " grupo alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido en a) anteriormente que está sustituido con uno o 2 a 4 átomos de halógeno iguales o diferentes. El grupo puede estar sustituido en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono diferentes con los átomos de halógeno.

c) un átomo de halógeno

d) un grupo hidroxilo

e) un grupo oxo

f) un grupo ciano

g) un grupo carboxilo

h) un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere un grupo alcoxi que contiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en a) anteriormente en su estructura.

i) un grupo alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere un grupo alcoxi que contiene un grupo alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se han definido en b) anteriormente en su estructura.

j) un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo que contiene un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en h) anteriormente en su estructura.

k) un grupo alcanilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alcanilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alcanilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alcanilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo n-propionilo, un grupo n-butililo, un grupo isobutililo, un grupo ciclopropilcarbonilo y un grupo ciclohexilacetilo.

l) un grupo alcaniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El " grupo alcaniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alcaniloxi que contiene un grupo alcanilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en k) anteriormente en su estructura. Los ejemplos del grupo alcaniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen un grupo formiloxi, un grupo acetiloxi, un grupo n-propioniloxi, un grupo n-butililoxi, un grupo isobutililoxi, un grupo ciclopropilcarboniloxi y un grupo ciclohexilacetiloxi.

m) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono

El " grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo amino sin sustituir o un grupo amino sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en a) anteriormente.

n) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono

El " grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo iguales o diferentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo carbamoilo sin sustituir o un grupo carbamoilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en a) anteriormente.

o) un grupo alcanilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono

El "grupo alcanilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alcanilamino que contiene un grupo alcanilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como se ha definido en k) anteriormente en su estructura.

p) un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes que consiste en a) a d) y f) a o) anterior.

q) un grupo monocíclico heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido con uno o 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo Sustituyente que consiste en a) a d) y f) a o) anteriores.

Los ejemplos del grupo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros incluyen un grupo obtenido a partir de azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, tetrahydropirano, dioxano, tetrahydrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, homomorfolina u homopiperazina. Los ejemplos del grupo heterocíclico monocíclico insaturado de 4 a 7 miembros incluyen un grupo obtenido a partir de pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiofeno, furano, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, piridina, dihidropiridina, piridazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indol, 1,3-dioxindan, benzotiazol o tiazolopiridina.

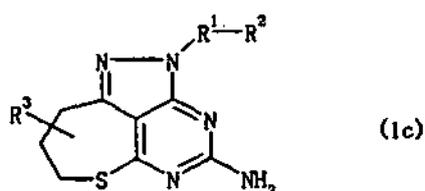
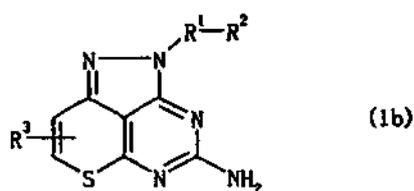
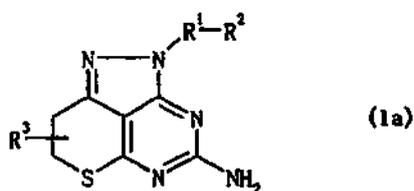
En una realización de la presente invención, R¹ es preferentemente un grupo metileno que puede tener 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metileno insaturado.

R² es un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes. El sustituyente con el que el grupo piridilo puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo alcoxi o un grupo alcoxi halogenado.

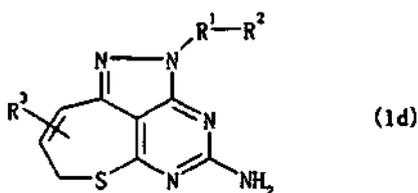
5 R^3 es preferentemente un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido (en el que cada uno de los sustituyentes iguales o diferentes representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o más sustituyentes, un grupo alquino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo oxo, o cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos forman un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes), y más preferentemente un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido (en el que cada uno de los sustituyentes iguales o diferentes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes). El número de sustituyentes iguales o diferentes es preferentemente 1 ó 2.

15 R^4 es preferentemente un grupo di(*tert*-butoxicarbonil)amino o un grupo di(*p*-metoxibencil)amino, y más preferentemente un grupo di(*tert*-butoxicarbonil)amino.

20 El Anillo A es un anillo de 6 ó 7 miembros. Específicamente, el Anillo A es preferentemente un estructura parcial correspondiente en un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (1a) a (1d):



y

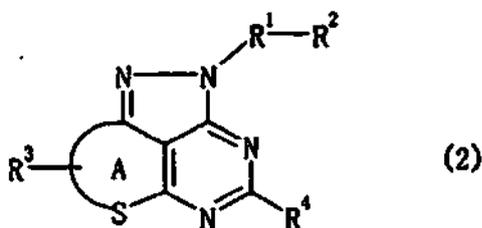


en el que, en las fórmulas (1a) a (1d), R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido para R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (1), respectivamente.

5 El compuesto representado por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención puede estar presente en forma de un estereoisómero o un isómero óptico obtenido a partir de un átomo de carbono asimétrico. El estereoisómero, el isómero óptico y una mezcla de los mismos están todos incluidos en la presente invención.

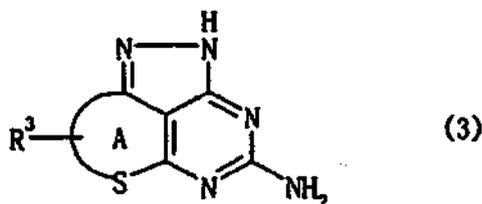
10 El compuesto representado por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención es un nuevo compuesto tricíclico obtenido a partir de pirazolopirimidina. El compuesto representado por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención inhibe la actividad ATPasa de HSP90 y es útil como un inhibidor de HSP. Además, el compuesto representado por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención tiene actividad antitumoral frente a diversas células tumorales y es útil como un agente anticanceroso que inhibe HSP90. Además, el compuesto representado por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención es excelente, puesto que el compuesto no tiene ningún sustituyente altamente reactivo (por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro) y por lo tanto solo existe un pequeño riesgo de actividad reducida por reacción con moléculas in vivo (por ejemplo, reacción con el grupo SH de glutatona *in vivo*).

En otra realización de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (2):



20 en el que, en la fórmula (2), R^1 , R^2 , R^3 y el Anillo A son como se han definido para R^1 , R^2 , R^3 y el Anillo A en la fórmula (1), respectivamente, y R^4 representa un grupo amino que tiene un grupo protector, es importante como un intermedio de producción para el compuesto representado por la fórmula (1).

En otra realización de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (3):



25 en el que, en la fórmula (3), R^3 y el Anillo A son como se han definido para R^3 y el Anillo A en la fórmula (1), respectivamente, es importante como un intermedio de producción para el compuesto representado por la fórmula (1).

El derivado tricíclico de pirazolopirimidina de la presente invención puede permanecer en forma libre o puede estar en forma de una sal o un solvato.

30 La sal del compuesto representado por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitada, siempre y cuando sea una sal médicamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de adición de ácidos y sales de grupos carboxi. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, bromhidratos, yodhidratos y fosfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, citratos, maleatos, fumaratos y lactatos. Los ejemplos de las sales de grupos carboxi incluyen cualquiera de las sales orgánicas o sales inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y sales de calcio, sales de amonio, sales de trietilamina,

sales de N-metilglucamina y sales de tris-(hidroximetil)aminometano.

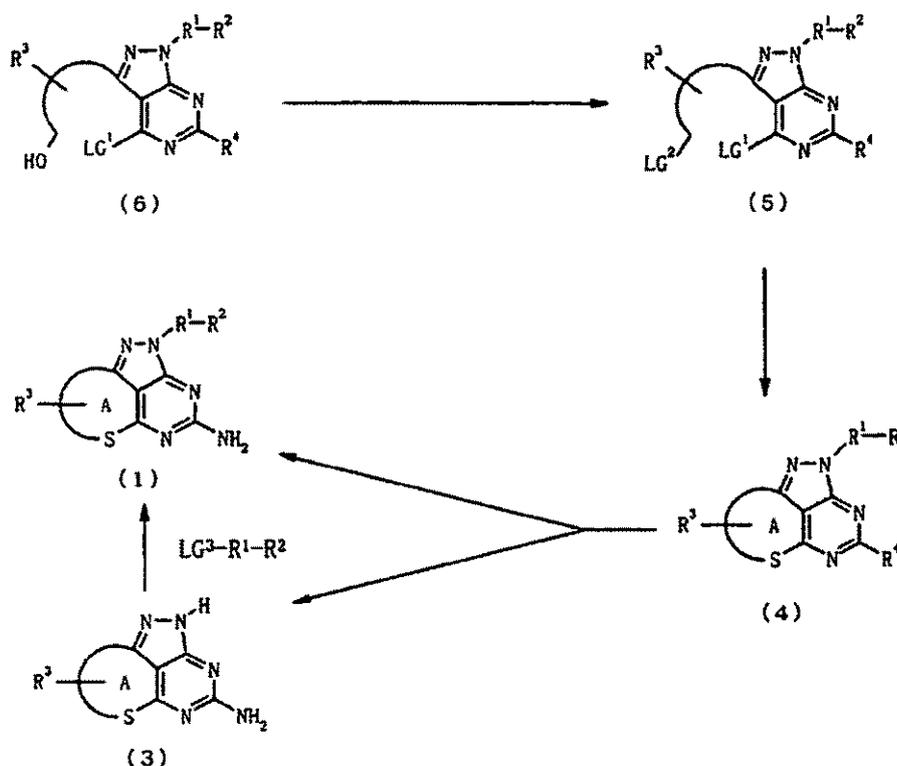
El solvato no está particularmente limitado siempre y cuando sea médicamente aceptable. Los ejemplos específicos del solvato incluyen hidratos y alcoholatos.

- 5 A continuación, se describirá un procedimiento típico para producir el compuesto representado por la fórmula (1). En cada reacción, puede usarse un grupo o grupos protectores adecuados y puede usarse una conversión o conversiones deseadas comunes en reacciones de química orgánica, según sea necesario. El tipo de grupo protector o grupos protectores y el orden de conversión de los sustituyentes respectivos no están particularmente limitados.

(I) Etapas principales

- 10 El compuesto (1) puede producirse de acuerdo con el siguiente Esquema 1, por ejemplo.

Esquema 1



En cada fórmula, R¹, R², R³, R⁴ y el Anillo A son como se han definido anteriormente, respectivamente y LG¹, LG² y LG³ representan grupos salientes.

- 15 Los ejemplos de los grupos salientes LG¹, LG² y LG³ incluyen un átomo de halógeno, un grupo toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo. LG¹ es preferentemente un grupo cloro. LG² es preferentemente un grupo bromo, un grupo toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo. LG³ es preferentemente un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo.

- 20 Como se describe en el Esquema 1, un compuesto (5) puede obtenerse convirtiendo el grupo hidroxilo de un compuesto (6) en un grupo saliente LG², tal como un átomo de halógeno, un grupo toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo metanosulfonilo por tratamiento con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de trifluorometanosulfonilo en presencia de una base, por ejemplo, basado en conocimientos comunes de química orgánica.

- 25 Un compuesto (4) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (5) con bisulfuro sódico en N,N-dimetilformamida y después tratando con una base. El compuesto (4) también puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (5) con tioacetato potásico en N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de la base incluyen carbonato potásico y bicarbonato potásico. La base es preferentemente carbonato potásico. La temperatura de reacción es adecuadamente de -10 °C a 70 °C y preferentemente de -10 °C a 30 °C.

El compuesto (4) puede convertirse en el compuesto (3) por tratamiento ácido o hidrólisis y posterior tratamiento en

condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector en el grupo amino que tiene un grupo protector (R^4), cuando su grupo R^1-R^2 es un grupo protector, tal como un grupo 4-metoxibencilo. Un ejemplo típico de las condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector se describirá a continuación. Por ejemplo, cuando el grupo amino sustituido con un grupo protector es un grupo alcanoilamino o un grupo aroilamino, el grupo puede convertirse en un grupo amino por hidrólisis, usando una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco o similares. Cuando el grupo amino sustituido con un grupo protector es un grupo *terc*-butoxicarbonilamino o un grupo di-*terc*-butoxicarbonilamino, el grupo puede convertirse en un grupo amino por tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

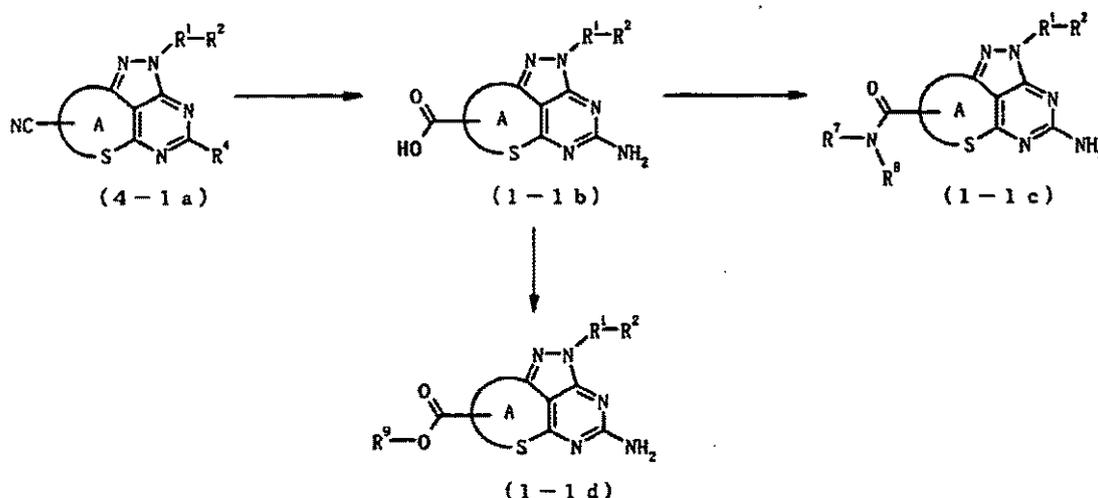
El compuesto (3) puede convertirse en el compuesto (1) por tratamiento con $LG^3-R^1-R^2$ en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido. Los ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, hidróxido potásico, carbonato potásico y carbonato de cesio. La temperatura de reacción es adecuadamente 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es adecuadamente de 1 a 48 horas.

Por otro lado, cuando el grupo $-R^1-R^2$ del compuesto (4) no es un grupo protector, el compuesto (1) puede obtenerse tratando el grupo amino que tiene un grupo protector (R^4) en las condiciones de desprotección de reacción anteriores.

(II) Etapas de conversión del sustituyente R^3 en el Anillo A

El sustituyente R^3 en el Anillo A del compuesto (1) o (4) obtenido en el Esquema 1 anterior puede convertirse en otro sustituyente en química orgánica comúnmente conocida, como se muestra en el siguiente Esquema 2.

Esquema 2



En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^4 y el Anillo A son como se han definido anteriormente, respectivamente, R^7R^8NCO representa un grupo carbamilo que puede tener uno o varios sustituyentes (en el que el grupo carbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes es como se ha definido anteriormente para R^3), y R^9 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes (en el que el grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes es como se ha definido anteriormente para R^3).

Como se muestra en el Esquema 2, un derivado de ácido carboxílico (1-1b) puede obtenerse hidrolizando un derivado ciano (4-1 a), cuando R^3 en el compuesto (4) es un grupo ciano en condiciones ácidas, por ejemplo. En este caso, el grupo amino que tiene un grupo protector (R^4) se desprotege y se convierte en un grupo amino por hidrólisis en condiciones ácidas.

El derivado de ácido carboxílico (1-1b) puede convertirse en un derivado de amida (1-1c) por reacción de condensación con varias aminas. Un procedimiento usado generalmente como un procedimiento de síntesis de péptidos puede usarse adecuadamente en la reacción de condensación con aminas. Los ejemplos del procedimiento de síntesis de péptidos incluyen un procedimiento de azida, un procedimiento de cloruro de ácido, un procedimiento de DCC (diciclohexilcarbodiimida), un procedimiento de éster activado, un procedimiento de carbonildiimidazol, un procedimiento que usa una carbodiimida soluble en agua y un procedimiento que usa cianofosfato de dietilo. Estos procedimientos se describen en M. Bondansky, Y. S. Klausner y M. A. Ondetti, "Peptide Synthesis" (A Wiley-Interscience publication, Nueva York, 1976), G. R. Pettit, "Synthetic Peptides" (Elsevier Scientific Publication Company, Nueva York, 1976), The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª edición, Vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) IV" (Maruzen Co., Ltd., 1992) o similares. Los

ejemplos del disolvente usado en la reacción de condensación incluyen N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, piridina, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es adecuadamente de -20 °C a 50 °C y preferentemente de -10 °C a 30 °C. Como amina, puede usarse un compuesto disponible en el mercado o un compuesto producido por un procedimiento descrito en un documento o un procedimiento descrito en los Ejemplo o un procedimiento similar a estos procedimientos.

5

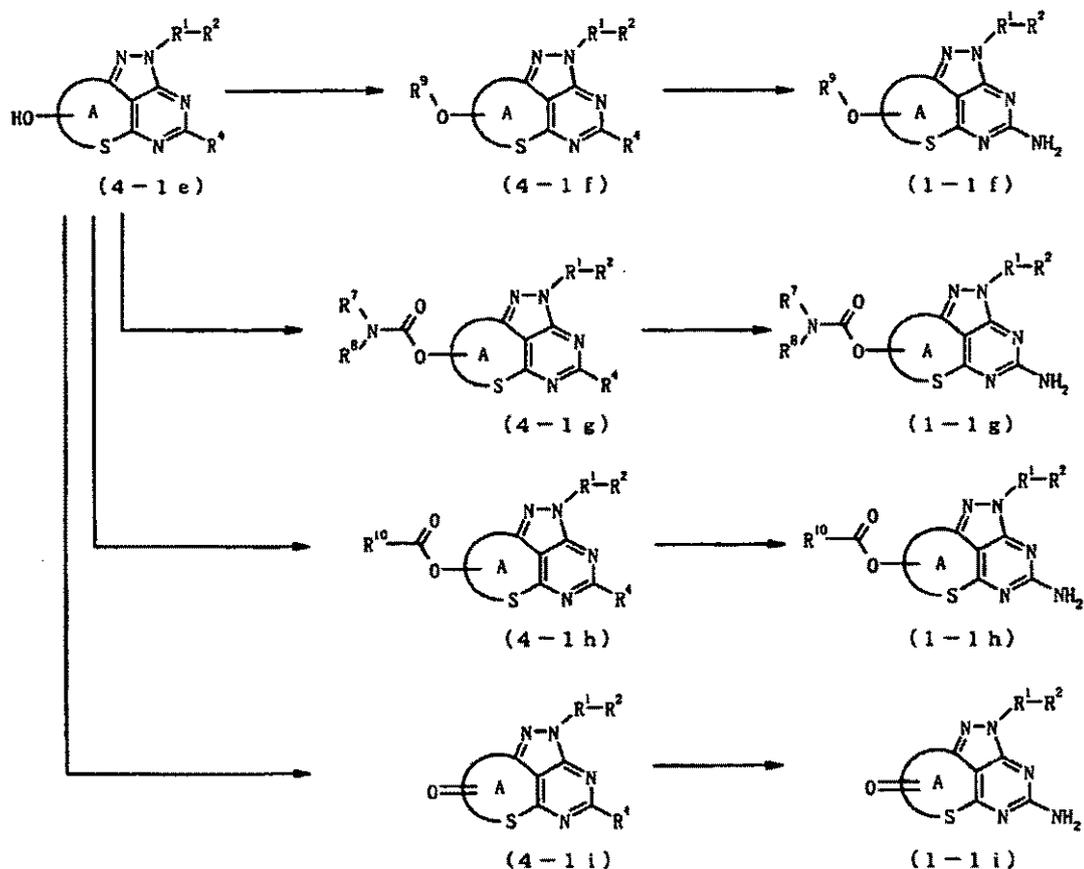
El derivado de ácido carboxílico (1-1b) puede convertirse en un derivado de éster (1-1d) mediante una reacción de condensación con diversos alcoholes (R^9 -OH) o reacción de sustitución con diversos haluros de alquilo. Como reacción de condensación del derivado de ácido carboxílico (1-1b) con diversos alcoholes, pueden usarse adecuadamente reacción de condensación en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, reacción de Mitsunobu o similares. En la reacción de sustitución de diversos haluros de alquilo, puede realizarse adecuadamente alquilación de un grupo carboxilo, usando una base apropiada en un disolvente.

10

Cuando R^3 en el compuesto (4) es un grupo hidroxilo, por ejemplo, pueden obtenerse los compuestos correspondientes (1-1f), (1-1g), (1-1h) o (1-1i), respectivamente, convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo alcoxi, un grupo carbamoiloxi, un grupo alcaniloxi o un grupo oxo y después tratando en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector, como se describe en el Esquema 3.

15

Esquema 3



En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^4 , R^9 , R^7R^8NCO y el Anillo A son como se han definido anteriormente, respectivamente y R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes (en el que el grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes es como se ha definido anteriormente para R^3).

20

En la conversión del grupo hidroxilo en un grupo alcoxi (conversión de un compuesto (4-1e) en un compuesto (4-1f)), puede usarse adecuadamente un procedimiento usado generalmente como procedimiento de síntesis de éter. Por ejemplo, el derivado de alcohol (4-1e) puede tratarse adecuadamente con un haluro de alquilo en un disolvente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, éter dietílico, tetrahidrofurano y tolueno. Los ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, piridina, DBU y diisopropiletilamina. La base es preferentemente hidruro sódico. La temperatura de reacción es

25

adecuadamente de -80 °C a 150 °C y preferentemente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es adecuadamente de 15 minutos a 72 horas. El procedimiento se describe en The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª edición, Vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) o similares.

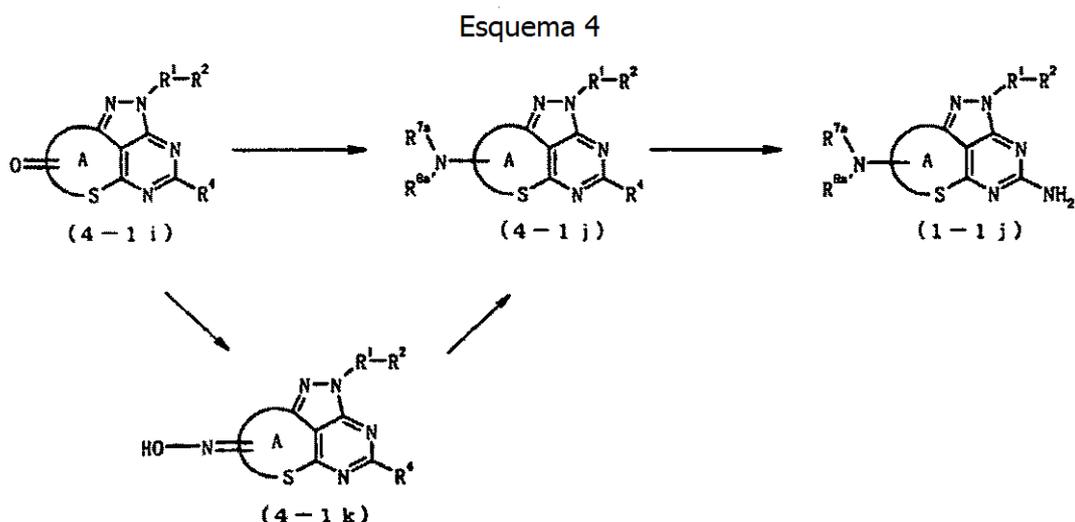
- 5 En la conversión del grupo hidroxilo en un grupo carbamoiloxi (la conversión del compuesto (4-1e) en un compuesto (4-1 g)), puede usarse adecuadamente un procedimiento usado generalmente como reacción de carbamiloación. Los ejemplos del procedimiento incluyen un procedimiento para tratar el derivado de alcohol (4-1e) con un derivado isocianato en un disolvente y procedimiento para tratar el derivado alcohol (4-1e) con 1,1'-carbonildiimidazol o fosgeno en un disolvente y después añadiendo una amina.
- 10 En la conversión del grupo hidroxilo en un grupo alcaniloxi (la conversión del compuesto (4-1e) en un compuesto (4-1h)), puede usarse adecuadamente un procedimiento usado generalmente como reacción de alcaniloación. Los ejemplos del procedimiento incluyen un procedimiento de azida, un procedimiento de cloruro de ácido, un procedimiento de DCC (diciclohexilcarbodiimida), un procedimiento de éster activo, u procedimiento de carbonildiimidazol, un procedimiento que usa una carbodiimida soluble un agua y un procedimiento que usa cianofosfato de dietilo.
- 15

Los ejemplos del procedimiento para la conversión del grupo hidroxilo en un grupo oxo (conversión del compuesto (4-1e) en un compuesto (4-1i)) incluyen oxidación de Mukaiyama y oxidación de Swem o reacción de oxidación según su modificación usando DCC, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o un complejo trióxido de azufre-piridina en lugar de cloruro de oxalilo. EL procedimiento se describe en The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª edición, Vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) V" (Maruzen Co., Ltd., 1992) o similares.

20

Los compuestos (4-1f), (4-1 g), (4-1h) y (4-1i) producidos por los procedimientos anteriores pueden convertirse en los compuestos (1-1f), (1-1 g), (1-1h) y (1-1i) por tratamiento en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector en el grupo amino que tiene un grupo protector (R^4).

- 25 Además, cuando R^3 en el compuesto (4) es un grupo oxo, el derivado de cetona (4-1i) como un material de partida, puede convertirse en un derivado de amina (4-1j) por reacción de aminación reductora con diversas aminas y después el derivado de amina (4-1j) puede convertirse en un derivado de amina (1-1j) por tratamiento en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector, como se describe en el Esquema 4, por ejemplo.



- 30 En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^4 y el Anillo A son como se han definido anteriormente, respectivamente, y $R^{7a}R^{8a}N$ representa un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes (en el que el grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes es como se ha definido anteriormente para R^3).

Los ejemplos del agente de reducción usado en la reacción de aminación reductora incluyen borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico. Dicho procedimiento se describe en The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª edición, Vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) o similares.

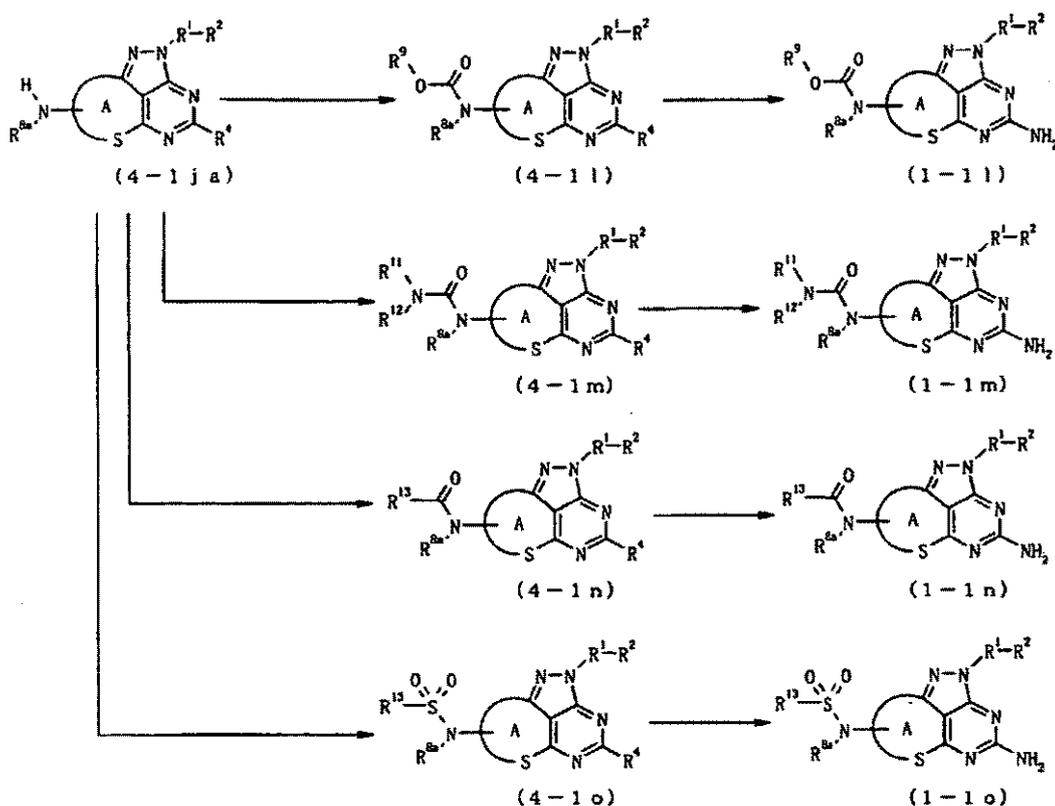
35

El derivado de amina (4-1j), en el que R^{7a} y R^{8a} son átomos de hidrógeno, también puede obtenerse reduciendo un derivado de oxima (4-1k) que puede obtenerse mediante reacción de condensación del derivado de cetona (4-1i) con

hidroxilamina.

Además, el derivado de amina (4-1j), en el que R^{7a} y R^{8a} son átomos de hidrógeno o uno cualquiera de R^{7a} y R^{8a} es un átomo de hidrógeno, también puede modificarse como se describe en el Esquema 5. Por ejemplo, los compuestos correspondientes (1-11), (1-1m), (1-1n) y (1-1o) pueden obtenerse, respectivamente, produciendo un compuesto que tiene un grupo alcocarbonilamino (4-11), un compuesto que tiene un grupo carbamoilamino (4-1m), un compuesto que tiene un grupo alcanoilamino (4-1n) o un compuesto que tiene un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino o un grupo sulfonilamino heterocíclico (4-1o) a partir de un derivado de amina (4-1ja) y después convirtiendo R^4 en un grupo amino por tratamiento en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector.

Esquema 5



En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^4 y el Anillo A son como se han definido anteriormente, respectivamente, R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes, R^9 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, cada uno de R^{11} y R^{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y R^{13} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes (en el que el grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes en R^{8a} , R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} es como se ha definido anteriormente para R^3 , el grupo alquenoilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes en R^{8a} , R^{11} y R^{12} es como se ha definido anteriormente para R^3 , el grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes en R^{8a} , R^{11} y R^{12} es como se ha definido anteriormente para R^3 , el grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes en R^{8a} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es como se ha definido anteriormente para R^3 , y el grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes en R^{8a} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es como se ha definido anteriormente para R^3).

Los ejemplos de la conversión del grupo amina en un grupo alcocarbonilamino (conversión del derivado de amina

(4-1ja) en el compuesto que tiene un grupo alcocarbonilamino (4-11)) incluyen un procedimiento de condensar el derivado de amina (4-1jb) con un derivado de carbonato, tal como cloruro de alcocarbonilo en condiciones básicas. Dicho procedimiento se describe en The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª edición, Vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) o similares.

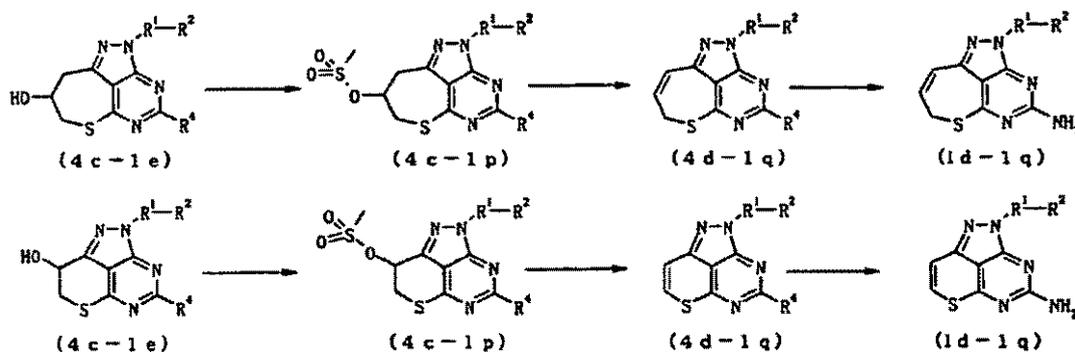
Los ejemplos de la conversión del grupo amino en un grupo carbamoilamino (conversión del derivado de amina (4-1ja) en el compuesto que tiene un grupo carbamoilamino (4-1m)) incluyen reacción de adición del derivado de amina (4-1ja) para dar ácido cianico o un isocianato y un procedimiento para tratar previamente uno cualquiera del derivado de amina (4-1ja) y una amina introducida (R^{11} -NH- R^{12}) con 1,1'-carbonildiimidazol o fosgeno en un disolvente y después añadir la otra amina restante.

Los ejemplos de la conversión del grupo amino en una amida (conversión del derivado de amina (4-1ja) en la amida (4-1n)) incluyen reacción de condensación del derivado de amina (4-1ja) con diversos ácidos carboxílicos. Un procedimiento usado generalmente como la reacción de péptido descrita anteriormente puede usarse adecuadamente en la reacción de condensación.

Los ejemplos de la conversión del grupo amino en un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino o un grupo sulfonilamino heterocíclico (conversión del derivado de amina (4-1ja) en el compuesto que tiene un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino o un grupo sulfonilamino heterocíclico (4-1o)) incluyen reacción de condensación del derivado de amina (4-1ja) con diversos cloruro de alquilsulfonilo, cloruros de arilsulfonilo o cloruros de sulfonilo heterocíclicos en condiciones básicas.

Además, cuando el sustituyente en el Anillo A del compuesto (4) es un grupo hidroxilo, un compuesto que contiene un doble enlace en el Anillo A puede producirse, como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



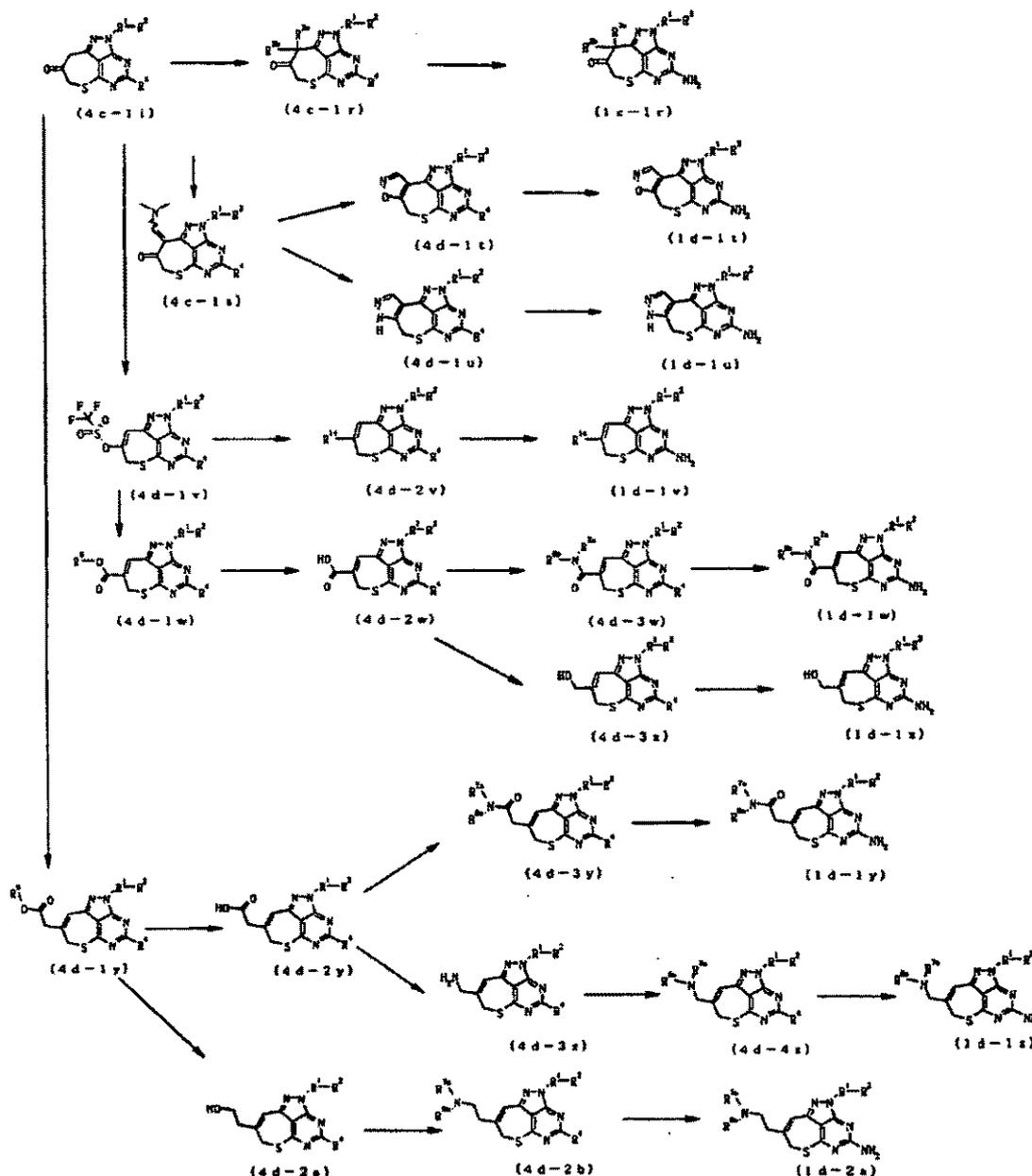
En cada fórmula, R^1 , R^2 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

Como se describe en el Esquema 6, un metanosulfonato (4c-1p) puede obtenerse tratando un alcohol (4c-1e) con cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente en presencia de una base, por ejemplo. El disolvente es preferentemente diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetrahidrofurano o similar, y más preferentemente dicho disolvente es deshidratado. La base es preferentemente una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiltilamina. La temperatura de reacción es preferentemente de -10 °C a 30 °C. Un compuesto (4d-1q) que contiene un doble enlace en el Anillo A puede obtenerse tratando el metanosulfonato (4c-1p) con una base, en un disolvente. El disolvente para la reacción es preferentemente N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tolueno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetrahidrofurano o similares. La base es preferentemente carbonato potásico, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, piridina, DBU, diisopropiltilamina o similar. La temperatura de reacción puede ajustarse adecuadamente a una temperatura adecuada de acuerdo con la base usada, y es preferentemente de 50 a 80 °C cuando se usa carbonato potásico como base, por ejemplo. El compuesto (4d-1q) puede convertirse en un derivado (1d-1q) que contiene un doble enlace en el Anillo A por tratamiento en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector en el grupo amino sustituido con a grupo protector (R^4).

Cuando el sustituyente en el Anillo A del compuesto (4) es un átomo de halógeno, un compuesto que contiene un doble enlace en el Anillo A puede producirse de forma similar por tratamiento con una base.

Además, cuando el Anillo A es un anillo de 7 miembros y R^3 es un grupo oxo, R^3 puede convertirse en otro sustituyente basado en conocimientos comunes en química orgánica, como se muestra en el Esquema 7, por ejemplo.

Esquema 7



En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^4 , R^{7a} , R^{8a} , N y R^9 son como se han definido anteriormente, R^{3a} y R^{3b} cualquiera de una pluralidad de sustituyentes de R^3 anterior, y R^{14} representa un grupo vinilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

- 5 Un derivado de cetona (4c-1i) puede convertirse en un alquilo monosustituido ($R^{3a} = H$, 4c-1r) por tratamiento con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de un halogenoalcano en relación al derivado de cetona en un disolvente, en presencia de una base y un compuesto alquilo disustituido (4c-1r) por tratamiento con 2 a 3 equivalentes molares de un halogenoalcano en relación al derivado de cetona, en presencia de una base, y puede convertirse en particular en un derivado de espirocicloalcano (4c-1r) por tratamiento con un dihaloetano, tal como dibromoetano en presencia de una base. El derivado puede convertirse en un compuesto mono- o difluoro (4c-1r) por tratamiento con N-fluorobencenosulfonimida o similar en presencia de una base de la misma manera que antes. Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido. El disolvente es más preferentemente dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato potásico y carbonato sódico. La base es preferentemente carbonato potásico o hidruro sódico. La temperatura de reacción puede ajustarse adecuadamente a una temperatura adecuada de acuerdo con la base usada. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 80 °C y más preferentemente de 20 °C a 40 °C cuando la base es carbonato potásico y es preferentemente de -78 °C a 80 °C, y
- 10
- 15

más preferentemente de -10 °C a 40 °C cuando la base es hidruro sódico, por ejemplo. Pueden sintetizarse diversos derivados tratando el derivado de cetona (4c-1r) de la misma manera que en los Esquemas 4 y 5.

Puede obtenerse un equivalente de β-cetoaldehído (4c-1s) calentando el derivado de cetona (4c-1i) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal, en un disolvente, tal como tolueno o benceno. Se indica que un equivalente de β-cetoaldehído, tal como el equivalente (4c-1 s) puede convertirse en un derivado de piridona, un derivado de pirimidina, un derivado de pirazol, un derivado de oxazol o similar (véase Bioorganic & Medicinal Chemistry (2003) Vol. 11, N° 22, 4749-4759, por ejemplo, para el procedimiento para convertir un equivalente de β-cetoaldehído en un derivado de piridona; véase Journal of Medicinal Chemistry (1978) Vol. 21, N° 7, 623-628 para el procedimiento para convertir un equivalente de β-cetoaldehído en un derivado de pirimidina; véase Journal of Heterocyclic Chemistry (1982) Vol. 19, N° 6, 1355-1361 para el procedimiento para convertir un equivalente de β-cetoaldehído en un derivado de pirazol; véase Journal of Heterocyclic Chemistry (1983), Vol. 20, N° 3, 645-648 para el procedimiento para convertir un equivalente de β-cetoaldehído en un derivado de oxazol). Por ejemplo, el equivalente (4c-1s) puede convertirse en un derivado de oxazol (4d-1t) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina. El equivalente (4c-1s) también puede convertirse en un derivado de pirazol (4d-1u) por tratamiento con hidrazina.

El derivado de cetona (4c-1i) también puede convertirse en un compuesto triflato (4-1v) por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. El disolvente es preferentemente cloruro de metileno. Los ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, piridina, trietilamina, DBU y diisopropiletilamina. La base es preferentemente trietilamina. La temperatura de reacción es adecuadamente de -80 °C a 150 °C y preferentemente de -10 °C a 40 °C. Después, un derivado de vinilo o arilo (4d-2v) puede producirse a partir del compuesto triflato (4d-1v) mediante una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido organoborónico en presencia de un catalizador metálico y una base. Un derivado adecuado puede usarse en la reacción de acoplamiento para promover la reacción. El derivado de ácido organoborónico está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido. Una referencia para el procedimiento para producir un derivado de ácido organoborónico y la reacción de acoplamiento es Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483.

EL derivado de ácido organoborónico se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 2 equivalente molares en relación del compuesto triflato (4d-1v). El catalizador metálico es preferentemente un catalizador de paladio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)/diclorometano (1:1), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). El catalizador metálico se usa preferentemente en una cantidad de 0,01 a 0,2 equivalentes molares en relación el compuesto triflato (4d-1v). Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como fosfato tripotásico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio. La base es preferentemente fosfato tripotásico, carbonato sódico o similar. La base se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 100 equivalentes molares en relación al compuesto triflato (4d-1v). Los ejemplos del aditivo incluyen compuestos organofosfóricos, tales como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) y trifenilfosfina. El aditivo se usa preferentemente en una cantidad de 0,05 a 0,2 equivalentes molares en relación al compuesto triflato (4d-1v).

El disolvente para la reacción de acoplamiento no está particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, disolventes de carbohidrato, tales como tolueno y benceno, disolventes de alcohol, tales como metanol y etanol y disolventes polares, tales como acetonitrilo y agua. Estos disolventes pueden usarse como una mezcla de dos o más disolventes. La temperatura de reacción es de 10 °C al punto de ebullición del disolvente y preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C. El tiempo de reacción es normalmente de aproximadamente 1 a 50 horas.

El compuesto triflato (4d-1v) puede convertirse en un compuesto de éster (4d-1w) por reacción en las condiciones de reacción anteriores sin usar un derivado de ácido organoborónico en un alcohol como un disolvente, en una atmósfera de monóxido de carbono. El alcohol es preferentemente metanol o etanol.

Un derivado de ácido carboxílico (4d-2w) puede producirse por reacción de hidrólisis del compuesto derivado de éster (4d-1w). La reacción de hidrólisis es preferentemente una hidrólisis alcalina conocida. Una referencia es Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) IV: San, Aminosan, Peptido (Acids, Amino Acids, Peptides)", págs. 6-11. Un derivado de amida (4d-3w) puede producirse de la misma manera que en el Esquema 2.

Un derivado de alcohol (4d-3x) puede producirse reduciendo el derivado de ácido carboxílico (4d-2w). La reacción de reducción es preferentemente una reacción de reducción conocida. Una referencia es Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (3ª edición, Vol. 14, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Kagobutsu No Hannou To Gohsei (Reaction and Síntesis of Organic Compounds) [1]", págs. 477-478.

Un derivado de éster de ácido acético (4d-1y) puede producirse a partir del derivado de cetona (4c-1i) por una homologación tipificada por reacción de Wittig. La homologación es preferentemente una reacción conocida y puede

ser una descrita en Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) I: Tankasuiso, Harogen Kagobutsu (Hydrocarbons, Halogen Compounds)", págs. 57-69. Un derivado de ácido acético (4d-2y) puede producirse a partir del derivado de éster de ácido acético (4d-1y) por la misma reacción de hidrólisis de antes. Un derivado de amida de ácido acético (4d-3y) puede producirse de la misma manera que en el Esquema 2.

Un derivado de amina (4d-3z) puede producirse por reacción de reordenamiento del derivado de ácido carboxílico (4d-2y). La reacción de reordenamiento es preferentemente una reacción de reordenamiento conocida. Una referencia es Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) II: Arukoru, Amin (Alcohols, Amines)", págs. 302-308. Un derivado de amina (4d-4z) puede producirse por modificación, por el mismo procedimiento que se muestra en el Esquema 5.

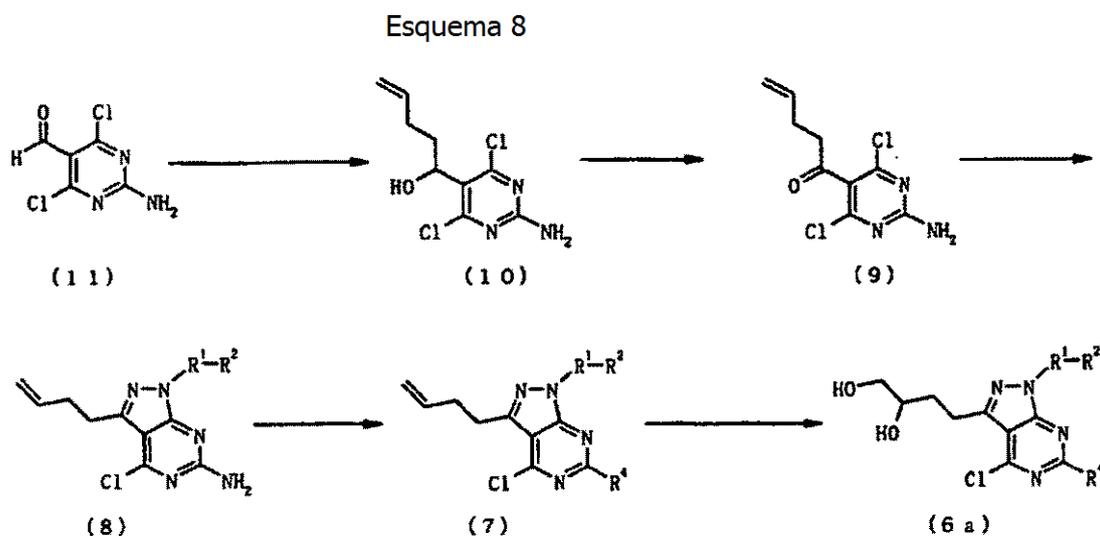
Un derivado de etanol (4d-2a) puede producirse reduciendo el derivado de éster de ácido acético (4d-1y). La reacción de reducción es preferentemente una reacción de reducción conocida. Una referencia es Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (3ª edición, Vol. 14, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Kagobutsu No Hannou To Gohsei (Reaction and Síntesis of Organic Compounds) [1]", págs. 474-477. Un derivado de etilamina (4d-2b) puede producirse por reacción de sustitución. La reacción de sustitución es preferentemente una reacción conocida y puede ser una descrita en Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) II: Arukoru, Amin Kagobutsu (Alcohols, Amine Compounds)", págs. 284-290.

Los compuestos (4c-1r), (4d-1t), (4d-1u), (4d-2v), (4d-3w), (4d-3x), (4d-3y), (4d-4z) y (4d-2b) pueden convertirse en derivados de amina correspondientes (1c-1r), (1d-1t), (1d-1u), (1d-1v), (1d-1w), (1d-1x), (1d-1y), (1d-1z) y (1d-2a), respectivamente, por tratamiento en condiciones de desprotección de reacción adecuadas para el grupo protector.

(III) Etapas de producción del material de partida

El compuesto (6) mostrado en el Esquema 1 puede producirse de acuerdo con de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, basado en conocimientos comunes en química orgánica con referencia a los documentos relacionados con producción de diversos derivados de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (por ejemplo, Synthesis, Vol. 10, págs. 645-647, 1975; Tetrahedron, Vol. 48, págs. 8089-8100, 1992; documento WO 2005/28434; o documento WO 98/4399) y similares.

Un compuesto (6a) que es un material de partida sintético para el compuesto de fórmula general (1), en la que el Anillo A es un anillo de 7 u 8 miembros, puede producirse de acuerdo con el Esquema 8, por ejemplo.



En cada fórmula, R^1 , R^2 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

Un compuesto (10) puede obtenerse tratando un derivado de aldehído (11) con bromuro de 3-butenilmagnesio en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción incluyen tolueno, benceno, éter dietílico y tetrahidrofurano. El disolvente es preferentemente tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es adecuadamente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El compuesto (10) puede convertirse en un derivado de cetona (9) por tratamiento en condiciones de reacción de

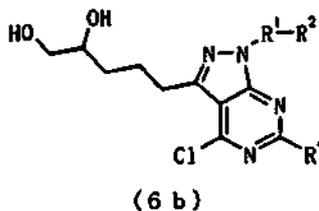
oxidación adecuadas. Los ejemplos de la reacción de oxidación en ese caso incluyen oxidación de Mukaiyama; oxidación de Swern o reacción de oxidación como su modificación usando DCC, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o un complejo de trióxido de azufre-piridina en lugar de cloruro de oxalilo; y reacción de oxidación usando dióxido de manganeso.

- 5 El derivado de cetona (9) puede convertirse en un compuesto (8) por tratamiento con $R^2-R^1-NHNH_2$ en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción incluyen alcoholes, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es adecuadamente de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ y preferentemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$. Cuando $R^2-R^1-NHNH_2$ se reemplaza por su sal, puede usarse adecuadamente un equivalente o exceso de una base en relación a la sal. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina.
- 10 Un derivado de diol (6a) puede obtenerse protegiendo el grupo amino en la posición 6 del compuesto (8) con un grupo protector adecuado para convertirlo en un compuesto (7) y después realizar la 1,2-dihidroxiación. Los ejemplos de la hidroxilación de un alqueno incluyen reacción que usa permanganato potásico en presencia de un alcalino, reacción de adición de agua en presencia de sal de mercurio (procedimiento Kucherov-Deniges), reacción de oxidación de osmio usando una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio y un óxido de amina como cooxidante y reacción de dihidroxilación usando yodo (procedimiento de Prevoat o procedimiento de Woodward).

15 El derivado de diol (6a) puede convertirse en el compuesto (5) descrito en el Esquema 1 protegiendo su grupo hidroxilo primario con un grupo protector voluminoso, tal como un grupo *tert*-butildifenilsililo y después convirtiendo su grupo hidroxilo secundario en un grupo saliente LG^2 (tal como un grupo *p*-toluenosulfoniloxi o un grupo metanosulfoniloxi) y después, el compuesto (5) puede convertirse en el compuesto (4), en el que el Anillo A es un anillo de 7 miembros, sometiendo el compuesto a una reacción de ciclación.

20 Como alternativa, el derivado de diol (6a) puede convertirse en el compuesto (5) descrito en el Esquema 1 convirtiendo de forma selectiva su grupo hidroxilo primario en un grupo saliente LG^2 (tal como un grupo *p*-toluenosulfoniloxi a un grupo metanosulfoniloxi) y después, el compuesto (5) puede convertirse en el compuesto (4), en el que el Anillo A es un anillo de 8 miembros ring, sometiendo el compuesto a una reacción de ciclación.

- 25 En la reacción del producción del compuesto (10) a partir del compuesto (11) como se ha descrito en el Esquema 8, el siguiente derivado de diol (6b) que es un material de partida para el compuesto (1), en el que el Anillo Ring A es un anillo de 8 miembros, puede obtenerse realizando la misma reacción, usando bromuro de 3-butenilmagnesio en lugar de bromuro de 4-pentenilmagnesio.

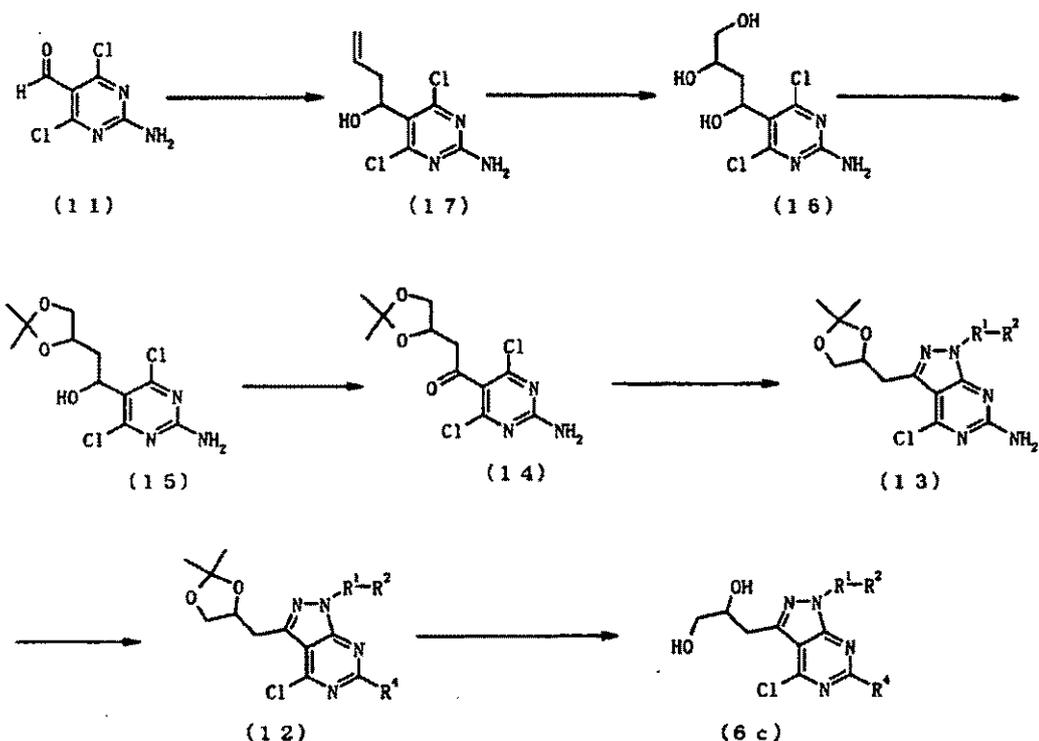


- 30 En la fórmula, R^1 , R^2 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

35 El derivado de diol (6b) puede convertirse en el compuesto (5) descrito en el Esquema 1 protegiendo su grupo hidroxilo primario con un grupo protector voluminoso, tal como un grupo *tert*-butildifenilsililo y después convirtiendo su grupo hidroxilo secundario en un grupo saliente LG^2 (tal como un grupo *p*-toluenosulfoniloxi un grupo metanosulfoniloxi) y después el compuesto (5) puede convertirse en el compuesto (4), en el que el Anillo A es un anillo de 8 miembros, sometiendo el compuesto a una reacción de ciclación.

El compuesto de fórmula general (1), en la que el Anillo A es un anillo de 6 ó 7 miembros, puede producirse a partir de un derivado de diol (6c), por ejemplo. El derivado de diol (6c) puede producirse de acuerdo con el Esquema 9.

Esquema 9



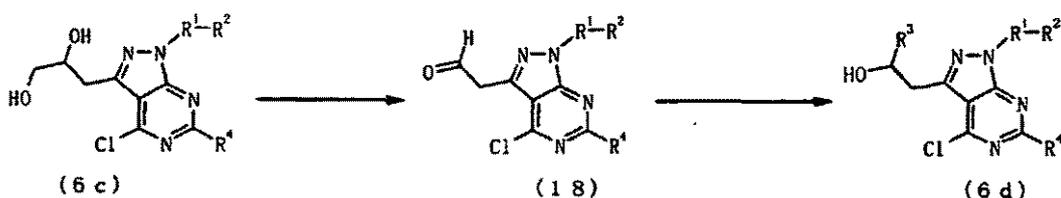
En cada fórmula, R^1 , R^2 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

Un compuesto (17) puede obtenerse tratando el derivado de aldehído (11) con bromuro de alilo y polvo de indio en un disolvente. El derivado de alqueno (17) también puede obtenerse mediante reacción de Grignard usando el derivado de aldehído (11) y bromuro de alil magnesio. Un derivado de triol (16) puede obtenerse mediante la 1,2-dihidroxilación mencionada anteriormente del derivado de alqueno (17). El derivado de triol (16) puede convertirse en un derivado de acetal (15) por tratamiento con 2,2 dimetoxipropano y una cantidad catalítica de un ácido, en un disolvente o por tratamiento con un catalizador ácido en acetona. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácido p-toluenosulfónico. El derivado de acetal (15) puede convertirse en un derivado de acetal (12) a través de un compuesto (14) y un compuesto (13) por el mismo tratamiento en tres etapas que el de conversión del compuesto (10) en el compuesto (7) en el Esquema 8, como se ha descrito anteriormente. El derivado de diol (6c) puede obtenerse tratando el derivado de acetal (12) con una cantidad catalítica de un ácido en un alcohol.

El derivado de diol (6c) puede convertirse en el compuesto (4), en el que el Anillo A es un anillo de 6 ó 7 miembros, por el mismo procedimiento de conversión que se ha mencionado anteriormente del derivado de (6a) en el compuesto (4), en el que el Anillo A es un anillo de 7 u 8.

Un derivado de alcohol (6d) puede obtenerse convirtiendo adicionalmente el derivado de diol (6c) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 10. El derivado de alcohol (6d) puede usarse como el compuesto de partida (6) cuando el Anillo A del compuesto (1) en el Esquema 1 es un anillo de 6 miembros.

Esquema 10

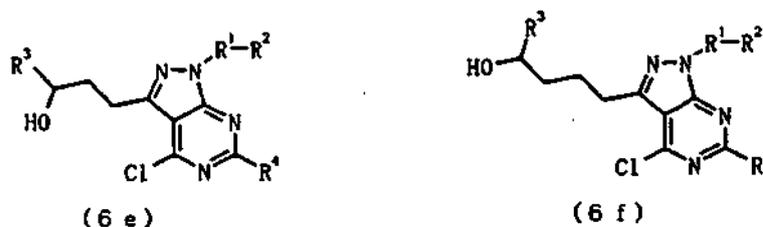


En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

Un derivado de aldehído (18) puede obtenerse por reacción de oxidación del derivado de diol (6c) con peryodato potásico. El derivado de alcohol (6d) puede obtenerse haciendo reaccionar el derivado de aldehído (18) con diversos

reactivos nucleófilos en un disolvente. Pueden usarse cianuro de trimetilsililo, diversos reactivos de Grignard, reactivos de organolitio o reactivos de organocinc y similares como reactivo nucleófilo. Esta reacción hace posible obtener el derivado de alcohol (6d), en el que el sustituyente R^3 es un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes o similares.

Un derivado de alcohol (6e) o un derivado de alcohol (6f) puede obtenerse, respectivamente, realizando la misma reacción descrita en el Esquema 9, usando el derivado de diol (6a) o el derivado de diol (6b) en lugar del derivado de diol (6c). El derivado de alcohol (6e) puede usarse como compuesto de partida (6) cuando el Anillo A del compuesto (1) en el Esquema 1 es un anillo de 7 miembros. El derivado de alcohol (6f) puede usarse como compuesto de partida (6) cuando el Anillo A del compuesto (1) en el Esquema 1 es un anillo de 8 miembros.



En cada fórmula, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, respectivamente.

15 La actividad ATPasa de la HSP90 puede examinarse mediante un ensayo ATPasa normalmente usado por un experto en la materia. Por ejemplo, la actividad ATPasa de la HSP90 puede detectarse usando una proteína recombinante de HSP90 y ATP en presencia o ausencia del compuesto de ensayo, como se describe en el Ejemplo de Ensayo 2 a continuación. Como alternativa, en un ensayo ATPasa, el procedimiento descrito en *Analytical Biochemistry* 327, 176-183 (2004) o *Nature* 425, 407-410 (2003) puede realizarse adecuadamente, por ejemplo.

20 La inhibición de la expresión de la HSP90 puede examinarse por transferencia de Northern, transferencia de Western, ELISA o similar comúnmente usado por un experto en la materia. Por ejemplo, para realizar transferencia de Northern el ARNm se recupera de las células cultivadas en presencia o ausencia del compuesto de ensayo. Cuando la cantidad de ARNm de HSP90 en el ARNm recuperado de las células cultivadas en presencia del compuesto de ensayo se reduce a partir del recuperado en el ARNm de las células cultivadas en ausencia del compuesto de ensayo, el compuesto de ensayo se identifica como un compuesto que inhibe la expresión de la HSP90. Como alternativa, la cantidad de proteína HSP90 puede examinarse adecuadamente realizando transferencia de Western usando, por ejemplo, el procedimiento descrito en *Cancer Res.* 65, 6401-6408 (2005).

30 La inhibición de la unión de la HSP90 a una proteína cliente puede examinarse, por ejemplo, por inmunoprecipitación y transferencia de Western normalmente usados por un experto en la materia. En la inmunoprecipitación y transferencia de Western, puede realizarse adecuadamente, por ejemplo, el procedimiento descrito en *J. Biol. Chem.* 277, 10346-10353 (2002).

35 El compuesto que inhibe la unión de la HSP90 a co-chaperonas o a inmunofilinas puede examinarse, por ejemplo, por inmunoprecipitación y transferencia de Western normalmente usados por un experto en la materia. La unión de la HSP90 a co-chaperonas o a inmunofilinas puede examinarse adecuadamente en presencia o en ausencia del compuesto de ensayo realizando, por ejemplo, el procedimiento descrito en *Nature* 425, 407-410 (2003).

La inhibición de la unión de la HSP90 al ATP puede examinarse, por ejemplo, mediante un ensayo para detectar la unión de ATP marcado a la HSP90. La unión de la HSP90 al APT marcado puede examinarse adecuadamente en presencia o en ausencia del compuesto de ensayo realizando el procedimiento descrito, por ejemplo, en *J. Biol. Chem.* 272, 18608-18613 (1997).

40 La inhibición del cambio conformacional de la HSP90 puede examinarse mediante un ensayo conformacional usando, por ejemplo, bis-ANS (ácido 1,1'-bis(4-anilino-5-naftalenosulfónico)). En el ensayo conformacional, puede realizarse adecuadamente, por ejemplo, el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* 47, 3865-3873 (2004).

45 El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de diversos cánceres tales como, por ejemplo, cáncer pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico, cáncer renal y neoplasma testicular, por ejemplo.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención puede administrarse como diversas inyecciones para inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea y similar o mediante diversos procedimientos tales como administración oral y administración transdérmica. Entre estos procedimientos de administración, se prefiere la administración intravenosa y la administración oral usando una formulación acuosa.

La formulación acuosa puede prepararse formando un aducto ácido con un ácido farmacológicamente aceptable o formando una sal de un metal alcalino tal como sodio. En el caso de administración oral, la formulación acuosa puede ser una forma libre o una forma salina.

5 Las formulaciones apropiadas pueden seleccionarse de acuerdo con el procedimiento de administración y prepararse mediante un procedimiento para preparar diversas formulaciones normalmente usadas. Los ejemplos de formulaciones orales entre las formas de dosificación del agente antitumoral de la presente invención incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones oleaginosas u acuosas. Cuando la formulación es una inyección, en la formulación también puede usarse un estabilizante, un conservante, un solubilizante o similar. La inyección puede proporcionarse como una formulación para prepararse antes del uso
10 conservando una solución que puede contener dicho adyuvante o similar en un envase y después convirtiéndolo en una formulación sólida por liofilización o similar. En un envase puede conservarse una dosis o múltiples dosis .

Los ejemplos de formulaciones sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras, obleas y polvos. Estas formulaciones sólidas pueden contener un aditivo farmacéuticamente aceptable junto con el compuesto de la presente invención. Los ejemplos del aditivo incluyen cargas, agentes formadores de volumen, aglutinantes, disgregantes, solubilizantes, agentes humectantes y lubricantes. Éstos pueden mezclarse selectivamente si fuera
15 necesario para proporcionar una formulación.

Los ejemplos de formulaciones líquidas incluyen soluciones, elixires, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener un aditivo farmacéuticamente aceptable junto con el compuesto de la presente invención. Los ejemplos del aditivo incluyen agentes de suspensión y emulsionantes. Éstos pueden mezclarse selectivamente si fuera necesario para proporcionar una formulación.
20

El compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento del cáncer de mamíferos, en particular de seres humanos. La dosis y el intervalo de dosificación pueden seleccionarse apropiadamente basándose en el criterio del médico de acuerdo el lugar de la enfermedad y con la altura y peso corporal, sexo o historia médica del paciente. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano, el intervalo de dosis es
25 aproximadamente de 0,01 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente aproximadamente de 0,05 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente de 0,1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal por día. Cuando los compuestos se administran a un ser humano, el compuesto se administra preferentemente en una dosis o de dos a cuatro dosis separadas por día y la administración se repite preferentemente a intervalos apropiados. La dosis diaria puede superar la dosis indicada anteriormente si fuera necesario, basándose en el criterio del médico.
30

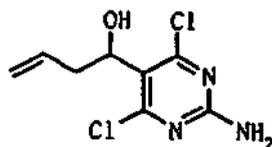
La presente invención se describirá de forma específica con referencia a los Ejemplos mostrados a continuación; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos y no debe interpretarse como limitante en ningún sentido. Los reactivos, disolventes y materiales de partida que no se describen de forma específica en el presente documento están fácilmente disponibles de fuentes comerciales.

35 **Ejemplos**

(Ejemplo 1)

{2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-
terc-butilo

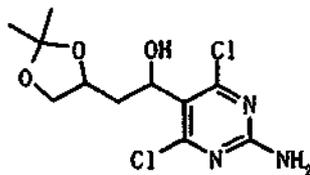
1) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-3-buten-1-ol



40 Se añadió polvo de indio (45,81 g) a una mezcla compuesta de 2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído (63,83 g) y N,N-dimetilformamida (500 ml). Después, el yoduro sódico (99,66 g) se añadió a una temperatura interna de 10 °C con refrigeración en un baño de hielo. Se añadió bromuro de alilo (67,5 ml) a la mezcla resultante durante 20 minutos. Después de confirmar que la temperatura interna había disminuido después de aumentar, se retiró el baño
45 de hielo y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 200 ml a presión reducida. Después, se añadieron acetato de etilo (1,5 l) y una solución saturada de bicarbonato sódico (1 l) al residuo, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se separó. Después, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida. Se añadió hexano al residuo
50 resultante, seguido de agitación. Después, el sólido se recogió por filtración obteniendo el compuesto del título (57,24 g, 74%) en forma de un sólido.

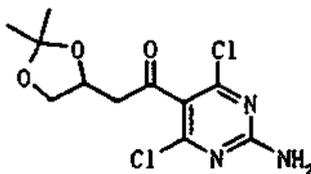
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,46 (1H, d), 2,66 (1H, ddd), 2,82 (1H, ddd), 5,13 (1H, d), 5,16 (1H, d), 5,27 (1H, dd), 5,33 (2H, s a), 5,75-5,85 (1H, m).

2) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)etan-1-ol



- 5 Una mezcla compuesta del 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-3-buten-1-ol anterior (57,24 g), N-óxido de N-metilmorfolina (147,6 g), tetrahidrofurano (500 ml), acetona (500 ml), agua (500 ml) y tetraóxido de osmio (62 mg) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico (1 l) y la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1,5 l a presión reducida. El residuo se saturó con cloruro sódico, seguido de la extracción con tetrahidrofurano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para evaporar el disolvente. Se añadieron N,N-dimetilformamida (500 ml), 2,2-dimetoxipropano (210 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (18,61 g) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Una solución saturada de bicarbonato sódico (1 l) y agua (1 l) se añadieron a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a aproximadamente 100 ml, a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, seguido de agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, obteniendo el compuesto del título (53,88 g, 77%) en forma de un sólido.

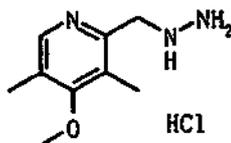
3) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)etan-1-ona



- 20 Se añadieron trietilamina (5,25 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (2,45 g) a una mezcla compuesta del 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)etan-1-ol anterior (2,32 g) y dimetilsulfóxido (30 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución 0,5 N de ácido clorhídrico (300 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (2,08 g, 90%) en forma de un sólido. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

IEN-EM m/z: 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 4) Clorhidrato de [(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-hidracina

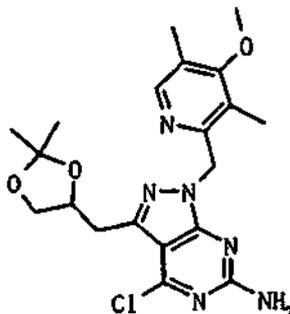


- 35 Se añadió 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina (125,95 g) a una mezcla de monohidrato de hidracina (360 ml) y metanol (3,3 l) con refrigeración en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (1,5 l) a la mezcla de reacción, y aproximadamente 3,5 l del disolvente se evaporaron a presión reducida. Se añadieron una solución 2 N de hidróxido sódico (1 l) y cloruro sódico (300 g) al residuo resultante concentrado, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1,5 l). Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (550 ml) con refrigeración en un

baño de hielo y después se agitó la mezcla a -2 °C durante 13 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con diclorometano, éter isopropílico y diclorometano y después se secó obteniendo el compuesto del título (112,6 g, 68%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,32 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,41 (2H, s), 8,57 (1H, s).

- 5) 4-Cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

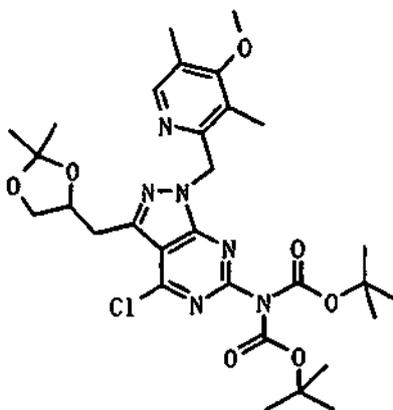


- Una solución de trietilamina (3,44 ml) en diclorometano deshidratado se añadió a una mezcla compuesta de 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)etan-1-ona de 3) anterior (1,68 g), clorhidrato de [(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-hidracina de 4) anterior (2,87 g) y diclorometano deshidratado (60 ml) con refrigeración en un baño de hielo durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró, seguido de agitación durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se separó con cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (1,79 g, 75%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,10 (1H, dd), 3,44 (1H, dd), 3,71-3,74 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,02 (1H, dd), 4,55-4,60 (1H, m), 5,21 (2H, s a), 5,47 (2H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 433 (M + H)⁺.

- 6) {4-Cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

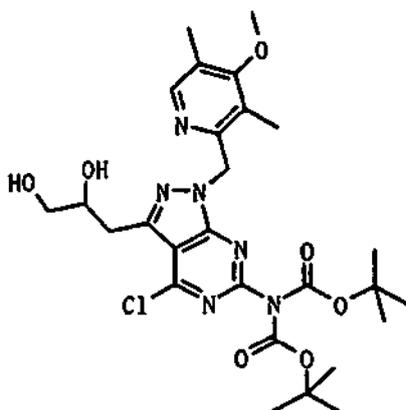


- Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (36 mg) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,90 g) a una mezcla compuesta de 4-cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-amina de 5) anterior (1,29 g) y tetrahidrofurano deshidratado (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (1,63 g, 86%) en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,42 (18H, s), 2,20 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,27 (1H, dd), 3,53 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 3,76 (1H, dd), 4,04 (1H, dd), 4,57-4,64 (1H, m), 5,65 (1H, dd), 8,07 (1H, s).

- 30 IEN-EM m/z: 633 (M + H)⁺.

7) {4-Cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

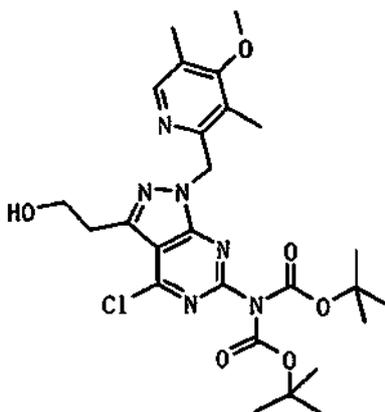


5 Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,76 g) a una solución de {4-cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de 6) anterior (12,52 g) en metanol (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante siete horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.
10 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) obteniendo el compuesto del título (9,64 g, 82%) en forma de una sustancia amorfa.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (18H, s), 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 3,51-3,54 (1H, m), 3,64-3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s) 3,76-3,79 (1H, m) 4,24-4,30 (1H, m) 5,66 (2H, s), 8,03 (1H, s).

IEN-EM m/z: 593 (M + H) $^+$.

15 8) {4-Cloro-3-(2-hidroxietil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

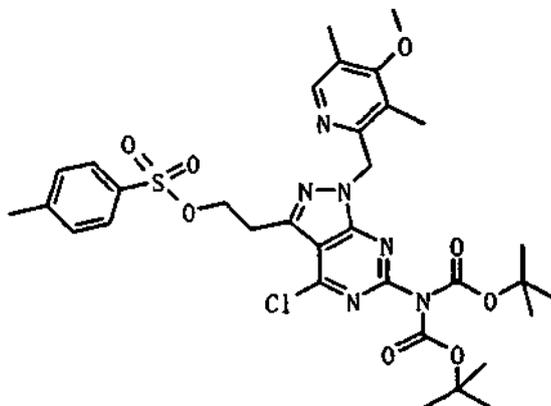


20 Se añadió peryodato sódico (278 mg) a una mezcla compuesta de {4-cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato di-*terc*-butilo de 7) anterior (154 mg), tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se separó con a una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (4 ml) al residuo resultante. Se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (25 mg) con refrigeración en un baño de hielo y la
25 mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó secuencialmente con una solución 0,1 N de ácido clorhídrico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (129 mg, 88%) en forma de un aceite. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,36 (2H, t), 3,75 (3H, s), 4,07 (2H, t), 5,66 (2H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 563 (M + H)⁺.

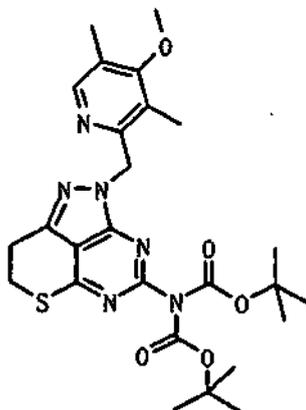
9) 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]etilo



- 5 Se añadieron trietilamina (0,048 ml), cloruro de p-toluenosulfonilo (43 mg) y 4-dimetilaminopiridina (0,7 mg) a una mezcla compuesta de {4-cloro-3-(2-hidroxietil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de *di-terc*-butilo de 8) citado anteriormente (64 mg) y diclorometano deshidratado (1 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (74 mg, 91%) en forma de una sustancia amorfa.

IEN-EM m/z: 717 (M+H)⁺.

- 10) {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de *di-terc*-butilo

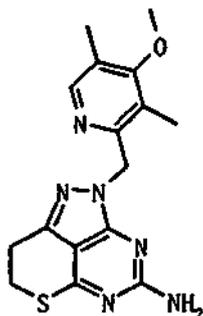


- Una mezcla compuesta de 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]etilo de 9) anterior (74 mg), N,N-dimetilformamida (1 ml) y tioacetato potásico (19 mg) con refrigeración en un baño de hielo durante dos horas. Después se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó para obtener un producto en bruto del compuesto del título (59 mg) en forma de un aceite. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

25 IEN-EM m/z: 543 (M+H)⁺.

(Ejemplo 2)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 10) del Ejemplo 1 (59 mg) y diclorometano (2 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con a una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) obteniendo el compuesto del título (26 mg, 85%) en forma de un sólido.

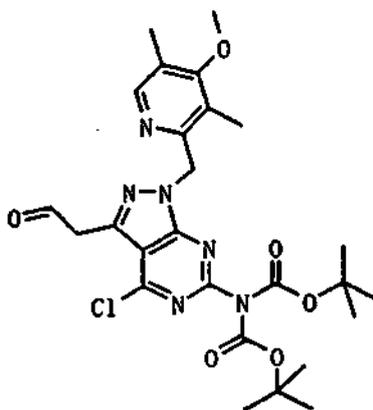
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,12 (2H, t), 3,43 (2H, t), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s a), 5,44 (2H, s), 8,21 (1H, s).

IEN-EM m/z: 343 (M + H)⁺.

(Ejemplo 3)

15 {7-Ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

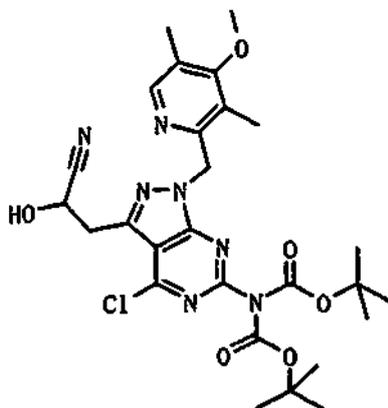
1) {4-Cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



20 Se añadió en pequeñas porciones peryodato sódico (1,95 g) a una mezcla compuesta de {4-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo mostrado en la Etapa 7) del Ejemplo 1 (1,34 g), tetrahidrofurano (15 ml), metanol (15 ml) y agua (15 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla de reacción, seguido de filtración. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (1,32 g, 104%) en forma de una sustancia amorfa. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,21 (1H, d), 5,70 (2H, s), 8,12 (1H, s), 9,90 (1H, t).

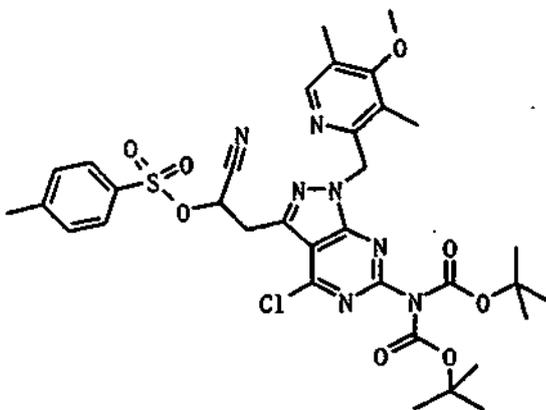
2) {4-Cloro-3-(2-ciano-2-hidroxietyl)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



5 Se añadieron cianuro de trimetilsililo (0,219 ml) y trietilamina (0,198 ml) a una mezcla compuesta del {4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(2-oxoetyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (796 mg) y diclorometano (10 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadieron cloroformo (80 ml) y una solución 0,5 N de ácido clorhídrico (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de separación. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (20 ml).
10 Se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (788 mg, 94%). El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente
15 reacción sin purificación.

IEN-EM m/z: 588 (M+H)⁺.

3) 4-metilbencenosulfonato de 2-{6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-1-cianoetilo

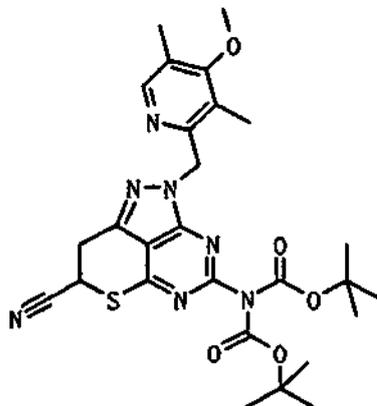


20 Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (511 mg) a una mezcla compuesta del {4-cloro-3-(2-ciano-2-hidroxietyl)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (788 mg) y diclorometano deshidratado (12 ml), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,56 ml). Después se añadió 4-dimetilaminopiridina (16 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro,
25 después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (450 mg, 45%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,68-3,80 (5H, m), 5,51 (1H, dd), 5,60 (2H, d), 5,65 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,67 (2H, d), 8,09 (1H, s).

IEN-EM m/z: 742 (M + H)⁺.

4) {7-Ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



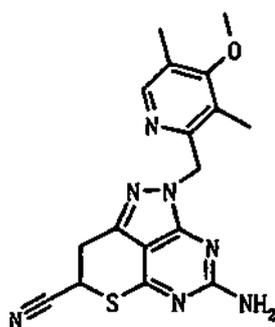
- 5 Se añadió bisulfuro de sodio monohidrato (58 mg) a una mezcla compuesta del 4-metilbencenosulfonato de 2-{6-[bis(*terc*-butoxi-carbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-cianoetil anterior (450 mg) y N,N-dimetilformamida deshidratada (8 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió carbonato potásico (84 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (277 mg, 81%) en forma de un aceite.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,55 (1H, dd), 3,64 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 4,58 (1H, dd), 5,66 (2H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 568 (M + H)⁺.

(Ejemplo 4)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carbonitrilo



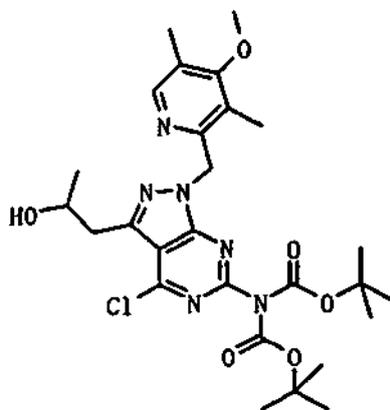
- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml) a una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 3 (30 mg) y diclorometano (1 ml). Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una hora. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió al residuo resultante. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se secó obteniendo el compuesto del título (13,8 mg, 71%).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,35 (2H, dd), 3,47 (1H, dd), 3,72 (3H, s), 5,34 (1H, t), 5,37 (2H, s), 7,16 (2H, s), 8,09 (1H, s).

IEN-EM m/z: 368 (M + H)⁺.

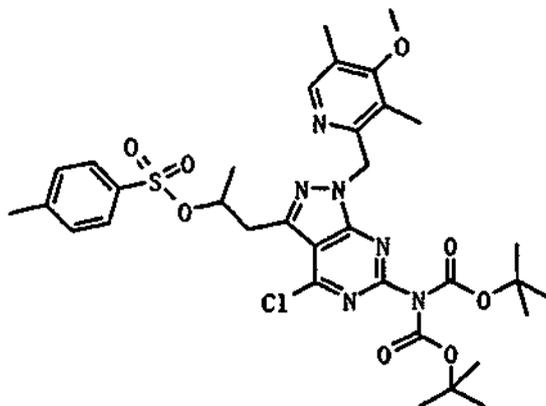
(Ejemplo 5)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7-metil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina

1) {4-Cloro-3-(2-hidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

5

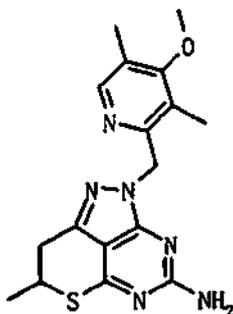
Una solución 3 N de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de {4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 1) del Ejemplo 3 (120 mg) y tetrahidrofurano deshidratado (1 ml) con refrigeración en baño en un baño de hielo seco-acetona y después se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio (1 ml) a la mezcla de reacción y después se retiró el baño de hielo seco-acetona. La mezcla de reacción se separó con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (52 mg, 42%) en forma de un aceite.

15 IEN-EM m/z: 577 (M+H)⁺.2) 4-Metilbencenosulfonato de 2-{6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-1-metiletilo

Un producto bruto del compuesto del título (29 mg, 44%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en la Etapa 3) del Ejemplo 3 usando el {4-cloro-3-(2-hidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (52 mg) y cloruro de p-toluenosulfonilo (86 mg). El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

20 IEN-EM m/z: 731 (M+H)⁺.

3) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7-metil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



Se añadió bisulfito sódico monohidrato (3,8 mg) a una mezcla del 4-metilbencenosulfonato de 2-{6-[bis(terc-
 5 butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-1-metiletilo
 anterior (29 mg) y N,N-dimetilformamida (1 ml) con refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 20
 minutos. Después, se añadió carbonato potásico (8,2 mg) y el baño de hielo se retiró, seguido de agitación durante
 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó secuencialmente con agua y
 10 salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión
 reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 ml). Después, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml)
 y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo
 resultante se disolvió en cloroformo y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico y
 agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión
 reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol)
 obteniendo el compuesto del título (8,9 mg, 63%) en forma de un sólido.

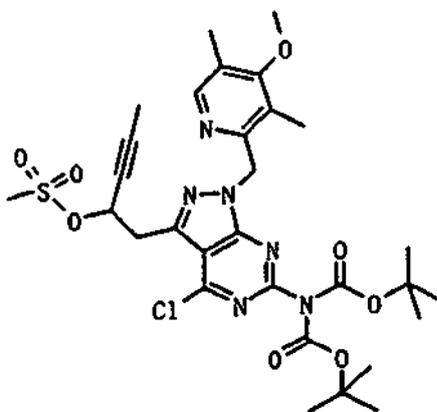
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,84 (1H, dd), 3,20 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 3,84-3,93 (1H,
 m), 5,26 (2H, s a), 5,44 (2H, s), 8,21 (1H, s).

IEN-EM m/z: 357 (M + H)⁺.

(Ejemplo 6)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7-prop-1-in-1-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina

20 1) Metanosulfonato de 1-({6-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}metil)but-2-in-1-ilo

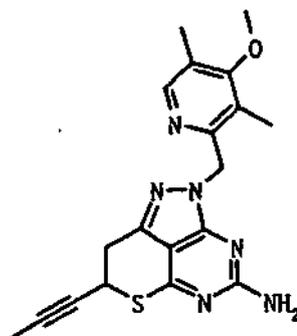


Una solución 0,5 N de bromuro de 1-propinilmagnesio en tetrahidrofurano (0,60 ml) se añadió gota a gota a una
 mezcla de {4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-
 25 il}imidodicarbonato de di-terc-butilo de la Etapa 1) del Ejemplo 3 (120 mg) y tetrahidrofurano deshidratado con
 refrigeración en un baño de hielo seco-acetona y después la mezcla se agitó durante una hora. Una solución
 saturada de cloruro de amonio (1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y después se retiró el baño de
 hielo seco-acetona. La mezcla de reacción se separó con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Después, la fase
 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se
 30 concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (6 ml). Se añadió cloruro de

- 5 metanosulfonilo (46 μ l) con refrigeración en un baño de hielo y después se añadió gota a gota una solución de trietilamina (96 μ l) en diclorometano. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante tres horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (46 mg, 35%) en forma de un aceite.

IEN-EM m/z: 679 (M+H)⁺.

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7-prop-1-in-1-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



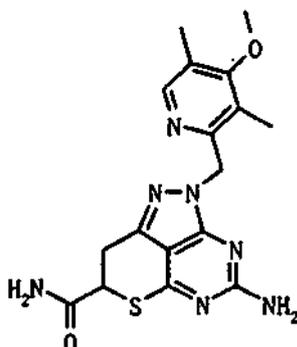
- 10 El compuesto del título (7,2 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3) del Ejemplo 5 usando el metanosulfonato de 1-({6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)metil)but-2-in-1-ilo anterior (46 mg) y bisulfito sódico monohidrato (6,5 mg).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,85 (3H, d), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,16 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 4,48-4,53 (1H, m), 5,44 (2H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 381 (M + H)⁺.

(Ejemplo 7)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



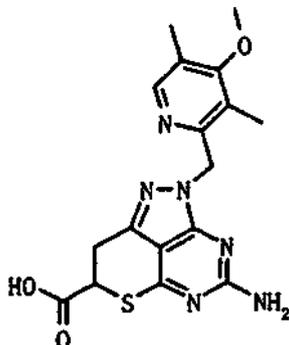
- 20 Una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 3 (30 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico. El precipitado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con a una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Después, el sólido resultante se secó, obteniendo el compuesto del título (18,5 mg, 91%).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,17 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,09 (1H, dd), 3,26 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 4,56 (1H, dd), 5,32 (2H, s), 6,94 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,08 (1H, s).

IEN-EM m/z: 386 (M + H)⁺.

(Ejemplo 8)

Ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico



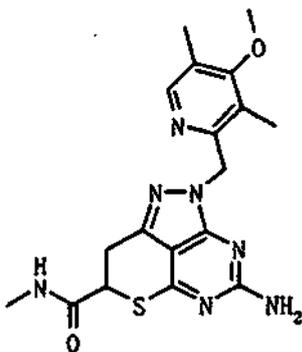
Una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 3 (210 mg) y ácido clorhídrico concentrado (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó. Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido se pulverizó, seguido de recogida por filtración, obteniendo un clorhidrato del compuesto del título (171 mg). El clorhidrato del producto bruto resultante (42 mg) se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (6,1 mg, 17%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,17 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,13 (1H, dd), 3,26 (2H, dd), 3,71 (3H, s), 4,71-4,80 (1H, m), 5,32 (2H, s), 6,94 (2H, s), 8,08 (1H, s).

IEN-EM m/z: 387 (M + H)⁺.

(Ejemplo 9)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-metil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



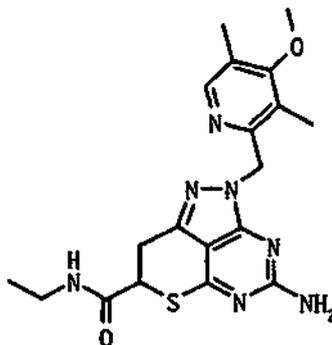
Una mezcla compuesta de clorhidrato del ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (42 mg), clorhidrato de metilamina (13 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35 mg), diisopropiletilamina (79 μl) y N,N-dimetilformamida deshidratada (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una solución 0,5 N de hidróxido sódico se añadió a la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración. El sólido recogido por filtración se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo-metanol, seguido de purificación por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo el compuesto del título (17,9 mg, 49%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,78 (3H, d), 3,25 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 4,33 (1H, dd), 5,38-5,46 (3H, m), 6,94 (1H, d), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 400 (M + H)⁺.

(Ejemplo 10)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-etil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



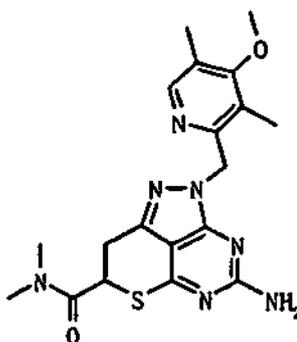
- 5 El compuesto del título (16,0 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando clorhidrato del ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (42 mg) y clorhidrato de etilamina (16 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,15-3,35 (2H, m), 3,69 (2H, dd), 3,74 (3H, s), 4,29 (1H, dd), 5,38-5,46 (5H, m), 6,60 (1H, s a), 8,17 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 414 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 11)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N,N-dimetil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



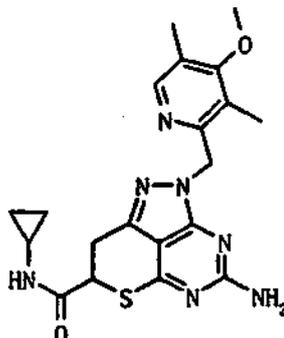
- 15 El compuesto del título (5,9 mg, 16%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando clorhidrato del ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (42 mg) y clorhidrato de dimetilamina (16 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,23 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 4,73 (1H, dd), 5,26 (2H, s), 5,45 (2H, s), 8,20 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 414 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 12)

4-Amino-N-ciclopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



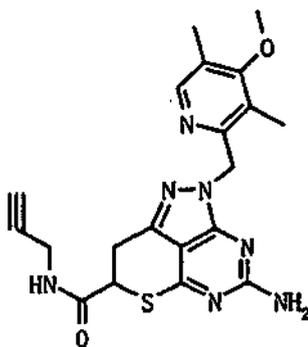
- 5 Una mezcla compuesta de ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (80 mg), ciclopropilamina (0,029 ml), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (32 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80 mg) y N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (diclorometano-metanol) obteniendo el compuesto del título (30 mg, 34%) en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,42-0,49 (2H, m), 0,74-0,76 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,65-2,67 (1H, m), 3,24 (1H, dd), 3,70 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 4,24 (1H, dd), 5,24 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,60 (1H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺.

(Ejemplo 13)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-prop-2-in-1-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



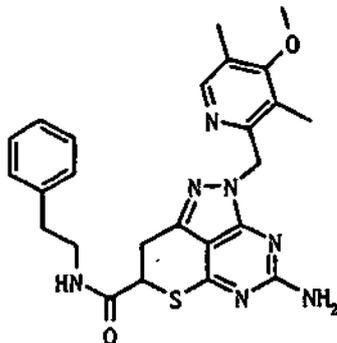
- 20 El compuesto del título (30 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido de 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (80 mg) y propargilamina (29 µl).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,21-2,22 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,26 (1H, dd), 3,76-3,79 (4H, m), 3,86-3,91 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,30 (1H, t), 5,24 (2H, s), 5,43 (2H, d), 6,74-6,76 (1H, s a), 8,19 (1H, s)

IEN-EM m/z: 424 (M + H)⁺.

(Ejemplo 14)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(2-feniletil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



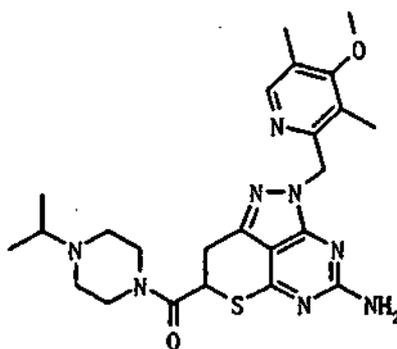
- 5 El compuesto del título (10 mg, 16%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 2-feniletilamina (33 μ l).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,20 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,72 (2H, dd), 3,23 (1H, dd), 3,44-3,56 (2H, m), 3,70-3,74 (4H, m), 4,23-4,25 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,45-5,47 (2H, m), 6,49-6,51 (1H, m), 7,03 (2H, d), 7,22-7,28 (3H, m), 8,16 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 490 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 15)

7-[(4-Isopropilpiperacina-1-il)carbonil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



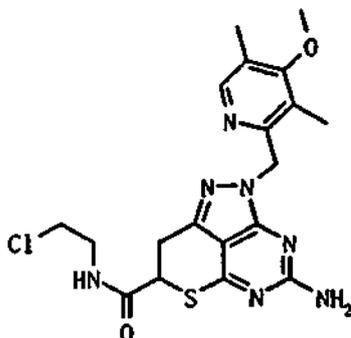
- 15 El compuesto del título (6 mg, 12%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg) y 1-isopropilpiperacina (43 μ l).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,01 (6H, d), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,45-2,54 (4H, m), 2,68-2,72 (1H, m), 3,21 (1H, dd), 3,44-3,51 (3H, m), 3,71-3,73 (4H, m), 3,83 (1H, s a), 4,68 (1H, dd), 5,16 (2H, s), 5,43 (2H, s), 8,18 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 497 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 16)

4-Amino-N-(2-cloroetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

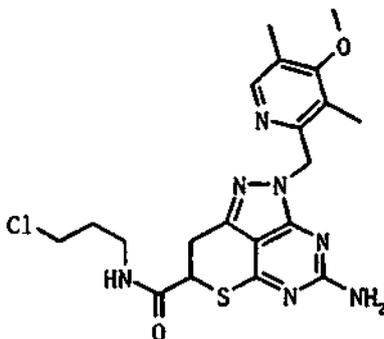


- 5 Una mezcla compuesta de ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg), clorhidrato de 2-cloroetilamina (24 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg), trietilamina (44 μ l) y N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó
- 10 secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (diclorometano-acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título (10 mg, 22%) en forma de un sólido.

IEN-EM m/z: 448 (M+H)⁺.

(Ejemplo 17)

4-Amino-N-(3-cloropropil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

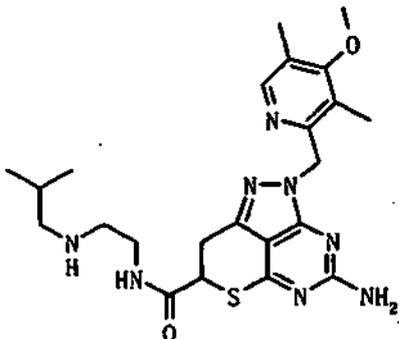


- 20 El compuesto del título (60 mg, 50%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (100 mg) y clorhidrato de 2-cloropropilamina (60 mg).

IEN-EM m/z: 448 (M+H)⁺.

(Ejemplo 18)

4-Amino-N-[2-(isobutilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



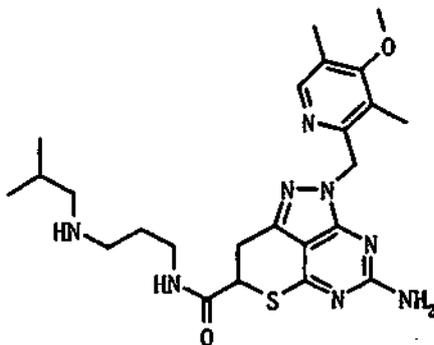
5 Una mezcla compuesta de 4-amino-N-(2-cloroetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida del Ejemplo 16 (20 mg), isobutilamina (0,8 ml) y dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (6 mg, 28%) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 (6H, d), 1,64-1,65 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,32 (2H, d), 2,65-2,67 (2H, m), 3,23-3,28 (3H, m), 3,62-3,69 (4H, m), 4,30 (1H, dd), 5,24-5,28 (2H, m), 5,41 (2H, d), 7,07 (1H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 485 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 19)

15 4-Amino-N-[3-(isobutilamino)propil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



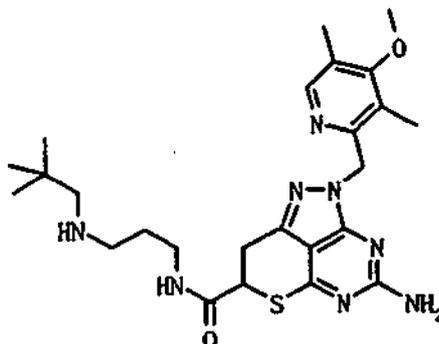
20 La reacción y el postratamiento se realizaron de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando 4-amino-N-(3-cloropropil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida del Ejemplo 17 (30 mg) e isobutilamina (2 ml), seguido de purificación por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (diclorometano-metanol) obteniendo el compuesto del título (20 mg, 62%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (6H, d), 1,63-1,70 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (2H, dd), 2,60-2,64 (2H, m), 3,23-3,33 (3H, m), 3,58 (1H, dd), 3,72 (3H, s), 4,26 (1H, dd), 5,19 (2H, s), 5,41 (2H, s), 8,05 (1H, a), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 499 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 20)

4-Amino-N-{3-[(2,2-dimetilpropil)amino]propil}-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



- 5 El compuesto del título (10 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19 usando 4-amino-N-(3-cloropropil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida del Ejemplo 17 (30 mg) y neopentilamina (2,0 ml).

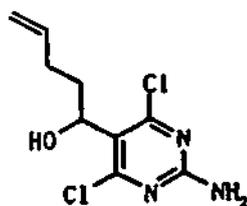
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,86 (9H, s), 1,63-1,70 (2H, m), 2,20-2,21 (4H, m), 2,27-2,28 (4H, m), 2,64 (2H, m), 3,25 (1H, dd), 3,32-3,37 (2H, m), 3,57 (1H, dd), 3,72 (3H, s), 4,25 (1H, dd), 5,17 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,88-7,90 (1H, a), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z:513 (M + H)⁺.

(Ejemplo 21)

{2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

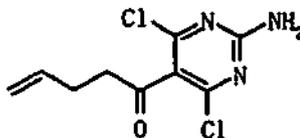
- 15 1) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)pent-4-en-1-ol



20 Se añadió 4-bromo-1-buteno (14,54 ml) a una mezcla compuesta de una pieza de magnesio (3,17 g) y tetrahidrofurano deshidratado (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de confirmar que la temperatura interna había incrementado, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 25 a 30 °C mientras se enfriaba en un baño de hielo durante una hora para preparar un reactivo de Grignard. El reactivo de Grignard se añadió a una mezcla compuesta de 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (5,00 g) y tetrahidrofurano deshidratado (100 ml) con refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante tres horas, seguido de agitación durante 1,5 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se retiró el baño de hielo seco-acetona. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la mezcla de reacción. Después se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (5,06 g, 78%) en forma de un sólido. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

30

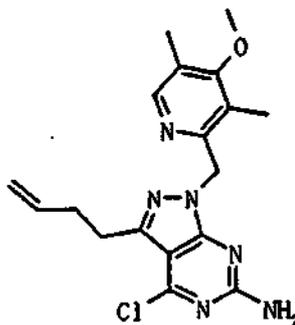
2) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)pent-4-en-1-ona



5 Una mezcla compuesta del 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)pent-4-en-1-ol en bruto (5,06 g) anterior, 1,2-dicloroetano (300 ml) y dióxido de manganeso (20,15 g) se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (1,22 g, 24,3%) en forma de un sólido.

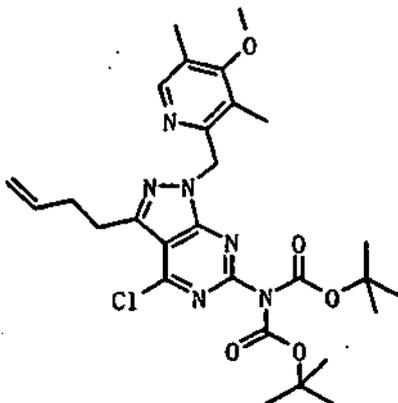
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,48 (2H, dd), 2,94 (2H, t), 5,01-5,06 (1H, m), 5,10 (1H, ddd), 5,41 (2H, s), 5,93-5,80 (1H, m).

3) 3-But-3-en-1-il-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina



10 El compuesto del título (4,40 g, 59%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en la Etapa 5) del Ejemplo 1 usando 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)pent-4-en-1-ona (4,92 g) y clorhidrato de [(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil] hidrazina de la Etapa 4) del Ejemplo 1 (8,72 g) con refrigeración en un baño de hielo.

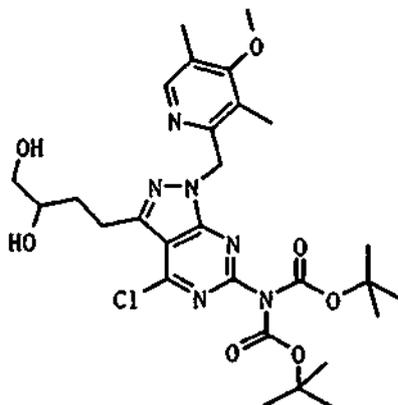
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,15 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,35-2,42 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 4,99-5,06 (1H, m), 5,37 (2H, s), 5,89-5,78 (1H, m), 7,17 (2H, s), 8,02 (1H, s)

4) {3-but-3-en-1-il-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

20 El compuesto del título (6,78 g, 100%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6) del Ejemplo 1 usando la 3-but-3-en-1-il-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina anterior (4,40 g) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,46 g).

IEN-EM m/z: 573 (M+H)⁺

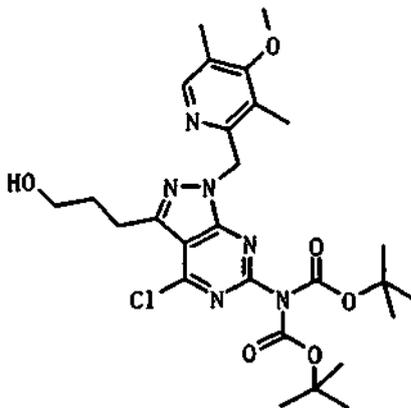
5) {4-cloro-3-(3,4-dihidroxibutil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 5 Se añadió tetraóxido de osmio (21 mg) a una mezcla compuesta de la 3-(3-butenil)-6-di(*terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina anterior (4,78 g), N-óxido de N-metil-morfolina (5,04 g), tetrahidrofurano (60 ml), acetona (60 ml) y agua (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y una solución al 10% de tiosulfato sódico (500 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. La mezcla de reacción se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera.
- 10 Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (4,60 g, 91%) en forma de un sólido. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (18H, s), 1,98 (2H, dd), 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,08 (1H, d), 3,27 (2H, t), 3,45-3,51 (1H, m), 3,58-3,64 (1H, m); 3,73-3,76 (4H, m), 5,59-5,69 (2H, m), 8,03 (1H, s).

- 15 6) {4-cloro-3-(3-hidroxipropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

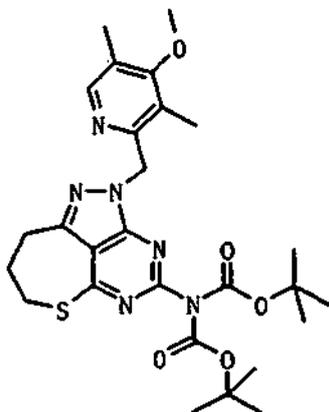


- 20 El compuesto del título (128 mg, 60%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en la Etapa 8) del Ejemplo 1 usando la 6-di(*terc*-butoxicarbonil)amino-4-cloro-3-(3,4-dihidroxibutil)-1-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina anterior (225 mg) y peryodato sódico (396 mg) con refrigeración en un baño de hielo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (18H, s), 2,04-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,23 (2H, t), 3,70-3,73 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,65 (2H, s), 8,04 (1H, s).

IEN-EM m/z: 577 (M + H)⁺.

7) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



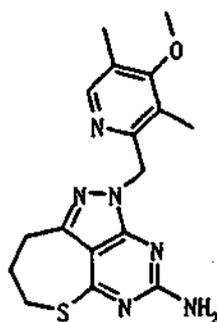
5 Se añadieron trietilamina (0,12 ml), cloruro de p-toluenosulfonilo (152 mg) y 4-dimetilaminopiridina (1 mg) a una mezcla compuesta de {4-cloro-3-(3-hidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (64 mg) y diclorometano deshidratado (3 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se separó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron N,N-dimetilformamida (1 ml) y tioacetato potásico (25 mg) al residuo resultante, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 minutos. Después de confirmar que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se separó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (34 mg, 55%) en forma de un aceite.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,46 (2H, dt), 3,22-3,25 (4H, m), 3,73 (3H, s), 5,62 (2H, s), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 557 (M + H)⁺.

(Ejemplo 22)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-amina



20 El compuesto del título (28 mg, 62%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 7) del Ejemplo 21 (71 mg) con refrigeración en un baño de hielo.

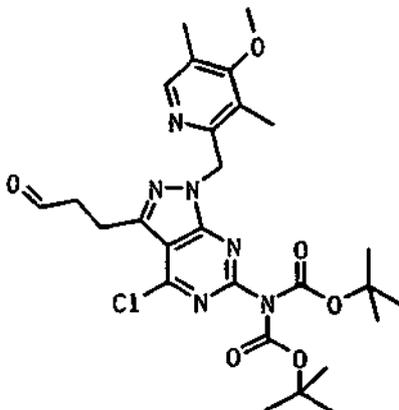
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 3,11 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,74 (3H, s), 5,16 (2H, s), 5,46 (2H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 357 (M + H)⁺.

(Ejemplo 23)

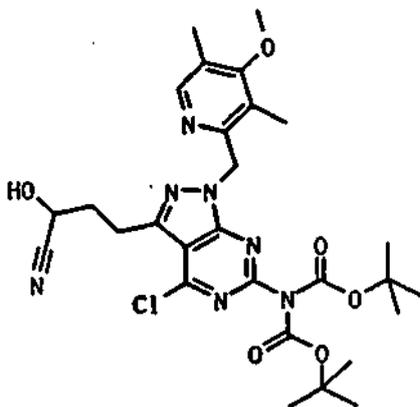
{7-Ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

- 5 1) {4-Cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(3-oxopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



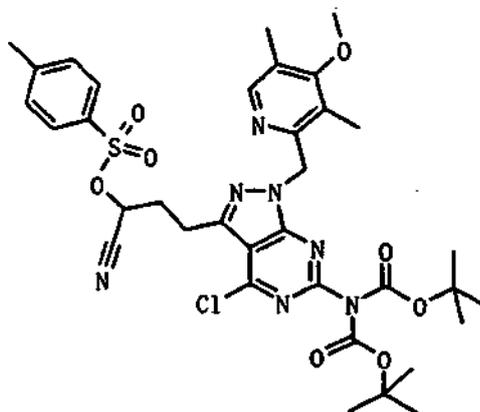
- 10 Un producto bruto del compuesto del título (4,34 g, 100%) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1) del Ejemplo 3 usando {4-cloro-3-(3,4-dihidroxibutil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 5) del Ejemplo 21 (4,60 g) y peryodato sódico (1,95 g) con refrigeración en un baño de hielo. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

- 2) {4-Cloro-3-(3-ciano-3-hidroxiopropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 15 Un producto bruto que contiene el compuesto del título (1,99 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2) del Ejemplo 3 usando el {4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(3-oxopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (1,55 g) y cianuro de trimetilsililo (0,416 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.
- 20 IEN-EM m/z: 602 (M+H)⁺.

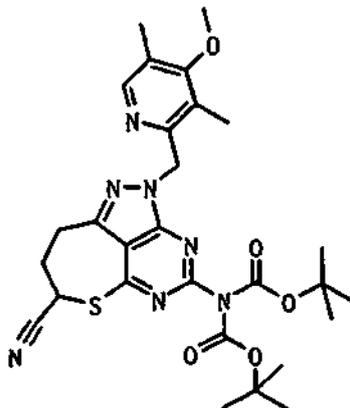
3) 4-Metilbencenosulfonato de 3-{6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-cianopropilo



5 El compuesto del título (2,32 g, 93%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3) del Ejemplo 3 usando el {4-cloro-3-(3-ciano-3-hidroxipropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo en bruto anterior (1,99 g) y cloruro de p-toluenosulfonilo (945 mg).

IEN-EM m/z: 756 (M+H)⁺.

4) {7-Ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



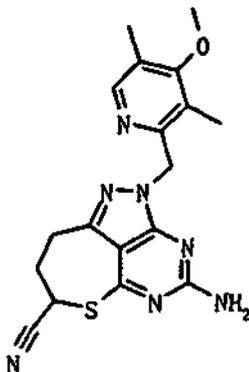
10 El compuesto del título (1,49 g, 84%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en la Etapa 4) del Ejemplo 3 usando el 4-metilbencenosulfonato de 3-{6-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-cloro-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-cianopropilo anterior (2,32 g) y bisulfito sódico monohidrato (273 mg) con refrigeración en un baño de hielo.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,61-2,68 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,32 (1H, d), 5,65 (2H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 582 (M + H)⁺.

(Ejemplo 24)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-7-carbonitrilo



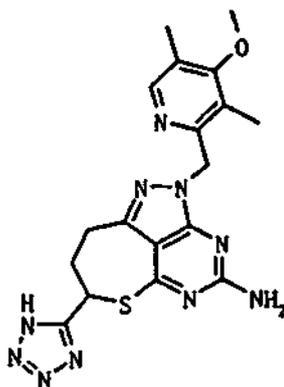
- 5 El compuesto del título (21,6 mg, 81%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 23 (53 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,51-2,61 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,28-3,45 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,25 (1H, d), 5,34 (2H, s a), 5,48 (2H, s), 8,22 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 382 (M + H)⁺.

(Ejemplo 25)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



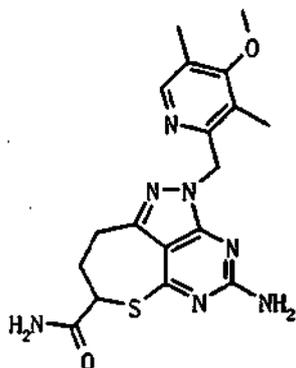
- 15 Una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 23 (53 mg), N,N-dimetilformamida (1 ml), clorhidrato de trietilamina (14,5 m) y acida sódica (6,8 mg) se cerró herméticamente en un tubo y se calentó con agitación en un baño de temperatura de 105 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se separó con acetato de etilo y una solución 0,1 N de hidróxido
- 20 sódico. La fase acuosa se acidificó con una solución 0,1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol-capa inferior de agua) obteniendo el compuesto del título (5,6 mg, 19%) en forma de un sólido.
- 25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,64-3,13 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,57-4,85 (1H, m), 5,29 (2H, s), 8,03 (1H, s).

IEN-EM m/z: 425 (M + H)⁺.

(Ejemplo 26)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxamida



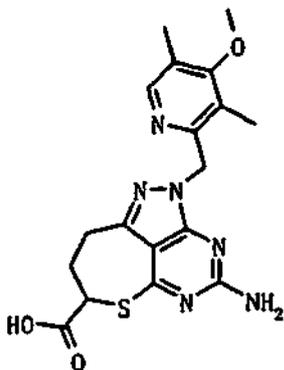
5 Una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 23 (53 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (9,7 mg, 35%) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,17 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,96-3,00 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,18 (1H, d), 5,32 (1H, d), 5,37 (1H, d), 6,76 (2H, s), 7,32 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 400 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 27)

15 Ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxílico



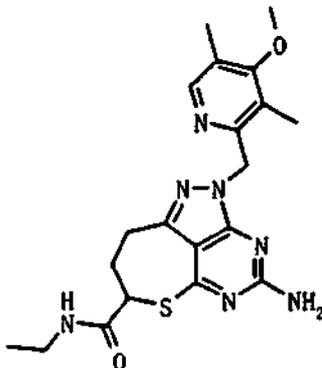
20 Una mezcla compuesta de {7-ciano-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 4) del Ejemplo 23 (745 mg) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió ácido acético (4 ml) a la mezcla, seguido de refrigeración en un baño de hielo durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y después se secó, obteniendo el compuesto del título (420 mg, 82%) en forma de un sólido.

IEN-EM m/z: 401 (M+H) $^+$.

25

(Ejemplo 28)

4-Amino-N-etil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxamida



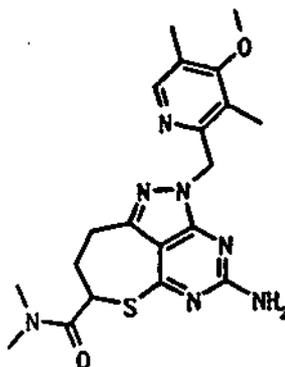
- 5 El compuesto del título (22,3 g, 68%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxílico del Ejemplo 27 (32 mg) y clorhidrato de etilamina (14 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, t), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 3,02 (1H, dt), 3,17 (1H, dt), 3,24-3,33 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,05 (1H, t), 5,42 (3H, s), 7,11-7,20 (1H, m), 8,12 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 428 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 29)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N,N-dimetil-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxamida



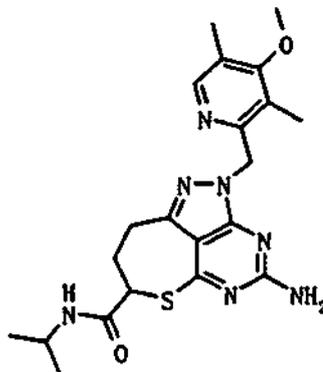
- 15 El compuesto del título (22,6 mg, 66%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxílico del Ejemplo 27 (32 mg) y clorhidrato de dimetilamina (14 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,51-2,63 (1H, m), 2,77-2,85 (1H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,23-3,31 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,39 (1H, d), 5,27 (9H, s a), 5,43 (1H, d), 5,49 (1H, d), 8,19 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 428 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 30)

4-Amino-N-isopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxamida



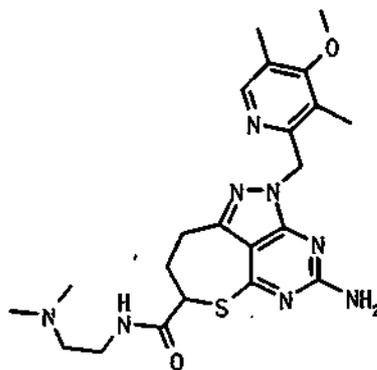
- 5 El compuesto del título (27,1 mg, 77%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxílico del Ejemplo 27 (32 mg) e isopropilamina (0,014 ml).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, d), 1,16 (3H, d), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,58-2,78 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,98-4,09 (2H, m), 5,42 (2H, s), 6,95 (1H, d), 8,12 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 442 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 31)

4-Amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxamida



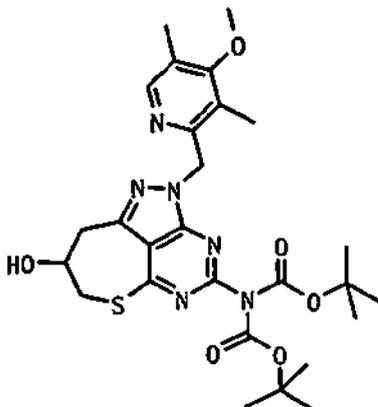
- 15 El compuesto del título (20,0 mg, 49%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-7-carboxílico del Ejemplo 27 (32 mg) y N,N-dietiletilendiamina (18 μl).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,41 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,70-2,82 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,04-3,40 (6H, m), 3,56-3,75 (2H, m), 4,14 (3H, s), 4,75 (2H, d), 5,72 (2H, s), 8,55 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 471 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 32)

{8-Hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



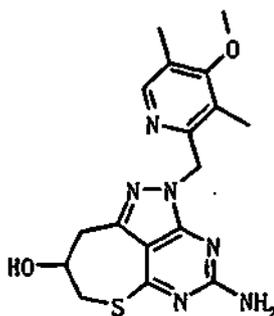
- 5 Una solución de cloruro de metanosulfonilo (73 μ l) en diclorometano deshidratado se añadió gota a gota a una mezcla compuesta de {4-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-1-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo de la Etapa 7) del Ejemplo 1 (510 mg), 2,4,6-colidina (1,15 ml) y diclorometano deshidratado (17 ml) con refrigeración en un baño de hielo y después la mezcla se agitó durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió bisulfito sódico monohidrato (76 mg) con refrigeración en un baño de hielo, seguido de agitación durante 20 minutos. Se añadió carbonato potásico (142 mg) a la mezcla de reacción y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó durante una hora y después se calentó a 50 °C y se calentó adicionalmente con agitación durante dos horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (453 mg, 92%) en forma de un aceite.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,29-3,41 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,55-4,64 (1H, m), 5,60 (1H, d), 5,64 (1H, d), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 573 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 33)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-ol



- 25 Una mezcla compuesta de {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 32 (40 mg), diclorometano (1 ml), una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (12,5 mg, 48%) en forma de un sólido.

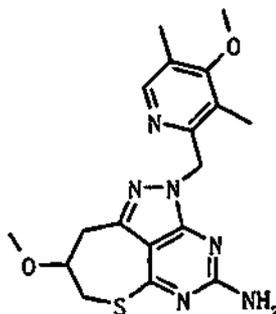
30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,19-3,45 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,49-4,50 (1H, m), 5,33 (2H, s a), 5,44

(2H, s), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 373 (M + H)⁺.

(Ejemplo 34)

8-Metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-amina



5

Se añadió hidruro sódico (6,7 mg) a una mezcla de {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 32 (40 mg) y N,N-dimetilformamida deshidratada (1 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió yoduro de metilo (6,5 μ l) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 1,5 horas. Después, se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (4,8 mg, 18%) en forma de un sólido.

10

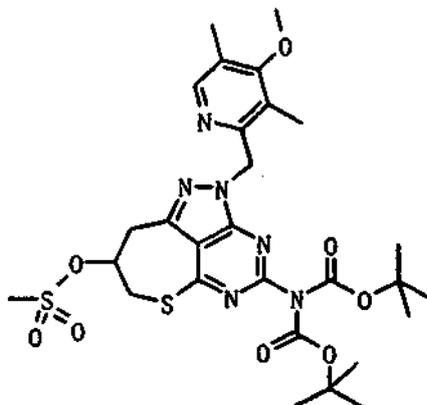
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,18-3,25 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 3,38-3,45 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,48 (1H, dt), 5,44 (1H, d), 5,50 (1H, d), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 387 (M + H)⁺.

(Ejemplo 35)

20 Metanosulfonato de 4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-ilo



25

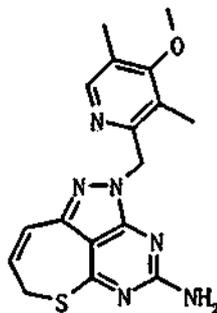
Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (39 μ l) a una mezcla compuesta de {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 32 (240 mg), diclorometano deshidratado (6 ml) y trietilamina (88 μ l) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante dos horas. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano y hexano al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo el compuesto del título

(253 mg, 93%). El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

IEN-EM m/z: 651 (M+H)⁺.

(Ejemplo 36)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



5

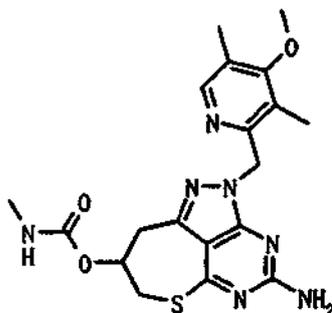
Una mezcla compuesta de metanosulfonato de 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-ilo del Ejemplo 35 (65 mg), N,N-dimetilformamida deshidratada (1 ml) y carbonato potásico (14 mg) se calentó con agitación a 70 °C durante horas. La mezcla de reacción se enfrió y una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (12,9 mg, 36%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,72 (2H, d), 3,75 (3H, s), 5,51 (2H, s), 6,30 (1H, dt), 6,81 (1H, d), 8,18 (1H, s).

20 IEN-EM m/z: 355 (M + H)⁺.

(Ejemplo 37)

Metilcarbamato de 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-ilo



25 Una mezcla compuesta de {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 32 (40 mg), diclorometano deshidratado (1 ml), piridina (11 μl) y trifosgeno (8,7 mg) se agitó con refrigeración en un baño de hielo durante tres horas. Una solución 2 N de metilamina en tetrahydrofurano (0,6 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 17 horas. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a

30

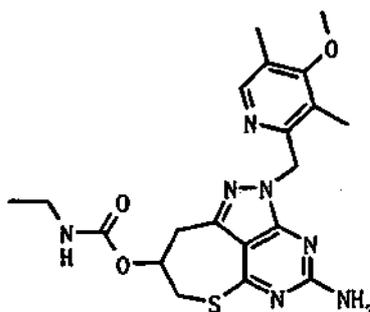
presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (6,6 mg, 22%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,78 (3H, d), 3,27-3,40 (3H, m), 3,55 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 4,97-5,02 (1H, m), 5,19 (2H, s a), 5,42 (1H, d), 5,47 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,19 (1H, s).

5 IEN-EM m/z: 430 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 38)

Etilcarbamato de 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-8-ilo



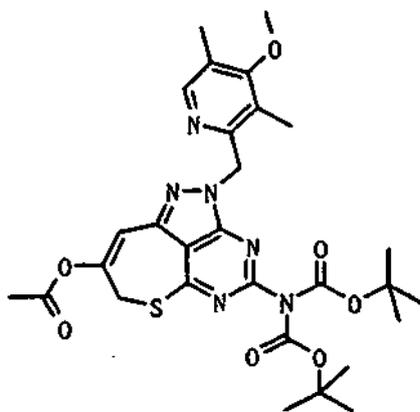
10 El compuesto del título (18,5 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37 usando {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 32 (60 mg), trifosgeno (13 mg) y una solución 2 N de etilamina en tetrahidrofurano (0,25 ml) con refrigeración en un baño de hielo.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, t), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,16-3,24 (2H, m), 3,28-3,37 (3H, m), 3,54 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 5,09-5,15 (1H, m), 5,25-5,52 (4H, m), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 444 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 39)

Acetato de 4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-8-ilo



20 Una mezcla compuesta de {8-hidroxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 32 (778 mg), dimetilsulfóxido (10 ml) y anhídrido acético (1 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró.

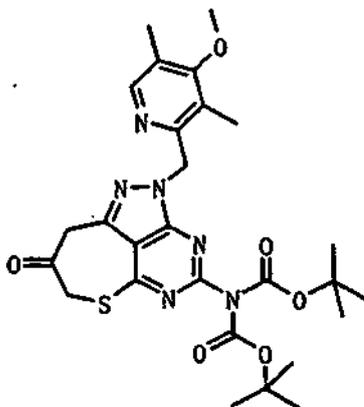
25 Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano), obteniendo el compuesto del título (507 mg, 61%) en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,70 (1H, s), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 613 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 40)

- 5 {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

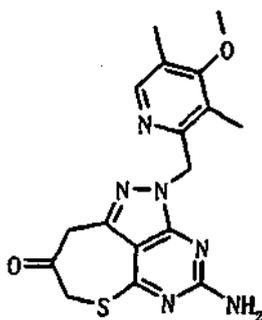


- 10 Una mezcla de acetato de 4-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-ilo del Ejemplo 39 (507 mg), metanol (12 ml) y carbonato potásico (57 mg) se agitó con refrigeración en un baño de hielo durante 30 minutos. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (430 mg, 91%) en forma de un aceite.

15 IEN-EM m/z: 571 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 41)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,9-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8 (7H)-ona



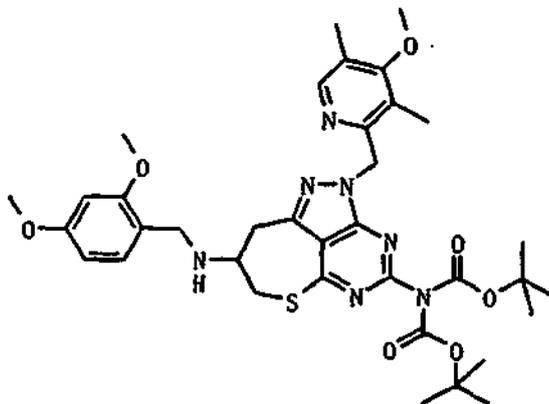
- 20 El compuesto del título (21,7 mg, 75%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (43 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,12-4,13 (1H, m), 4,12 (1H, s), 5,24 (1H, s), 5,48 (2H, s), 8,18 (1H, s).

- 25 IEN-EM m/z: 371 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 42)

{8-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

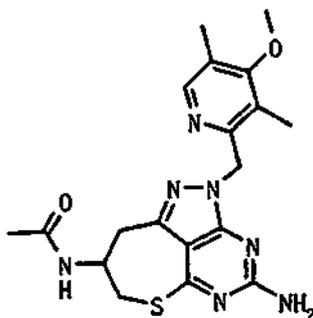


- 5 Una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (170 mg), dicloroetano (2 ml), ácido acético (0,034 ml) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,073 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (126 mg) y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (63 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación adicional durante una hora. Se añadió gota a gota metanol (tres gotas) a la mezcla de reacción y después la mezcla se separó con cloroformo y una solución 0,5 N de hidróxido sódico. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (108 mg, 50%) en forma de un aceite.
- 10
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,19-3,36 (4H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,78 (6H, s), 5,60 (2H, s), 6,41-6,44 (2H, m), 7,12 (1H, d), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 722 (M + H)⁺.

(Ejemplo 43)

- 20 N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}acetamida



- 25 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (18 μl) a una mezcla compuesta de {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (36 mg), piridina (40 μl) y diclorometano deshidratado (0,7 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y después se lavó con una solución 0,2 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se añadieron diclorometano (1 ml) y 1,3-dimetoxibenceno (12 μl) al residuo resultante. Después, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró
- 30

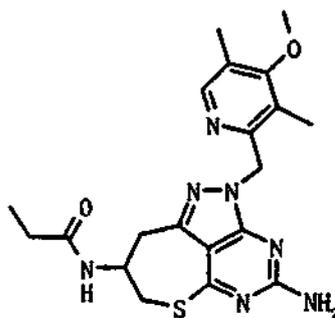
a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (15,6 mg, 76%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,96 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,19 (1H, dd), 3,38 (1H, dd), 3,43-3,51 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,76-4,84 (1H, m), 5,21 (2H, s a), 5,40 (1H, d), 5,45 (1H, d), 6,37 (1H, d), 8,13 (1H, s).

5 IEN-EM m/z: 414 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 44)

N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acetamida



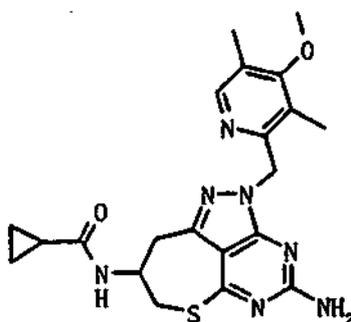
10 El compuesto del título (14,6 mg, 68%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (36 mg) y cloruro de propionilo (0,022 ml).

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, t), 2,20 (2H, dd), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,21 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,44 (1H, d), 3,57 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 4,75-4,81 (1H, m), 5,18 (1H, d), 5,39 (1H, d), 5,53 (1H, d), 6,89 (1H, d), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 428 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 45)

N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}ciclopropanocarboxamida



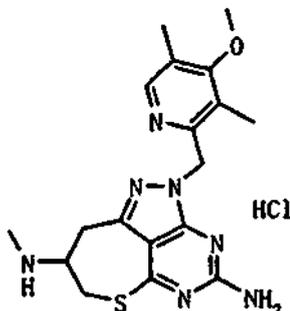
20 El compuesto del título (12 mg, 55%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (36 mg) y cloruro de ciclopropanocarboxamida (22 μl).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,71-0,76 (2H, m), 0,93-0,97 (2H, m), 1,50-1,58 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,30-3,49 (2H, m), 3,60 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 4,69-4,76 (1H, m), 5,36 (1H, d), 5,58 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,99 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 46)

Clorhidrato de 2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-metil-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



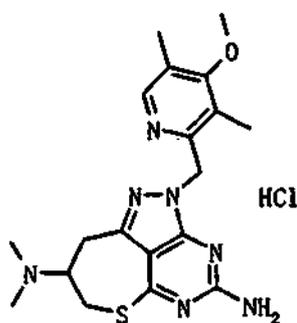
- 5 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16 mg) a una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (28 mg), dicloroetano (0,5 ml), una solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano (0,1 ml) y ácido acético (6 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió gota a gota metanol (tres gotas) a la mezcla de reacción y después se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía inversa de fase líquida. Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (20 μ l) al sólido resultante. Se añadieron metanol y éter dietílico, y el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo el compuesto del título (5,7 g, 28%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CD₃OD) δ : 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,27 (1H, dd), 3,39 (1H, dd), 3,51-3,54 (2H, m), 3,79 (3H, s), 5,46 (2H, s), 8,04 (1H, s).

IEN-EM m/z: 386 (M + H)⁺.

(Ejemplo 47)

- 20 Clorhidrato de 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸,N⁸-dimetil-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



- El compuesto del título (11,9 mg, 56%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 46 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (28 mg) y una solución 2 N de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,1 ml).

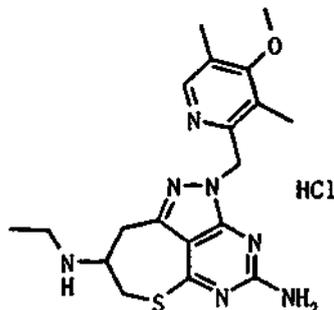
RMN ¹H (CD₃OD) δ : 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,63 (6H, s), 3,42 (1H, d), 3,49 (1H, dd), 3,63-3,69 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,45 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 400 (M + H)⁺.

30

(Ejemplo 48)

Clorhidrato de N⁸-etil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



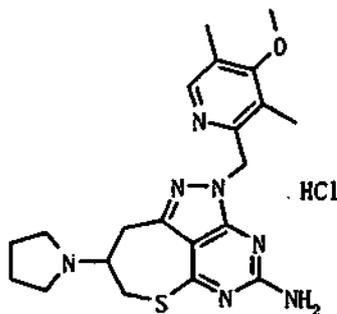
5 El compuesto del título (2,4 mg, 11%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 46 usando 4-di(terc-butoxicarbonil)amino-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azuleno del Ejemplo 40 (28 mg) y una solución 2 N de etilamina en tetrahidrofurano (0,1 ml).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,21 (3H, t), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,81-3,00 (2H, m), 3,16 (1H, dd), 3,38-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,45 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 400 (M + H)⁺.

(Ejemplo 49)

Clorhidrato de 2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-pirrolidin-1-il-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd] azuleno-4-amina



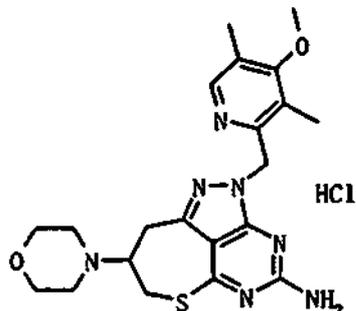
15 El compuesto del título (12,1 mg, 53%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 44 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo del Ejemplo 40 (28 mg) y pirrolidina (8,2 μl).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,91-1,98 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,96-3,04 (2H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 3,48 (1H, dd), 3,56-3,64 (2H, m), 3,78 (3H, s), 5,43 (1H, d), 5,47 (1H, d), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺.

(Ejemplo 50)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-morfolin-4-il-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



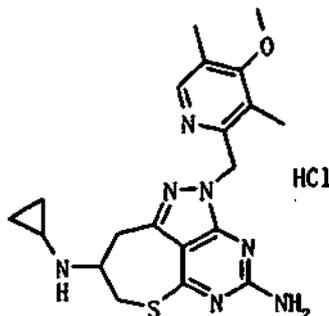
- 5 El compuesto del título (11,2 mg, 48%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 46 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (28 mg) y morfolina (8,6 μ l).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,53-2,59 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,34-3,37 (2H, m), 3,64-3,69 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,06 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 442 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 51)

Clorhidrato de N⁸-ciclopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



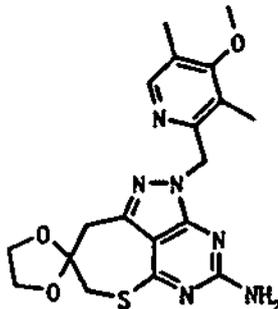
- 15 El compuesto del título (5,5 mg, 22%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 46 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (28 mg) y pirrolidina (6,8 μ l).

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,53-2,59 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,34-3,37 (2H, m), 3,64-3,69 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,06 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 412 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 52)

2'-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2',9'-dihidrospiro[1,3-dioxolano-2,8'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-amina



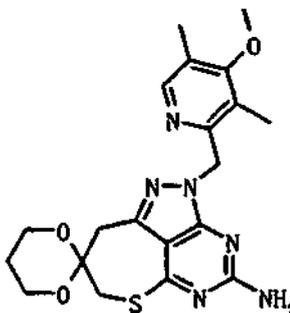
- 5 Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16 mg) a una mezcla compuesta de 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,9-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8(7H)-ona del Ejemplo 41 (16 mg), etilenglicol (24 μ l) y tolueno (0,5 ml) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro.
- 10 Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (8,6 mg, 48%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,39 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,06-4,09 (4H, m), 5,11 (2H, s), 5,44 (2H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 415 (M + H) $^+$

(Ejemplo 53)

2'-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2',9'-dihidrospiro[1,3-dioxano-2,8'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-amina



- 20 El compuesto del título (5,1 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 52 usando 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,9-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8(7H)-ona del Ejemplo 41 (16 mg) y 1,3-propanodiol (31 μ l).

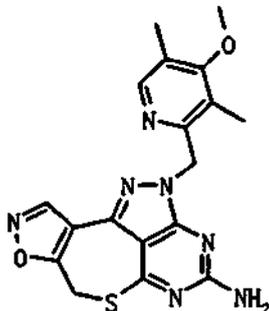
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,61-1,70 (1H, m), 1,85-1,96 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,96-4,02 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,44 (2H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 429 (M + H) $^+$

25

(Ejemplo 54)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-8-oxa-6-tia-1,2,3,5,9-pentaazabenzocd]ciclopenta[h]azulen-4-amina



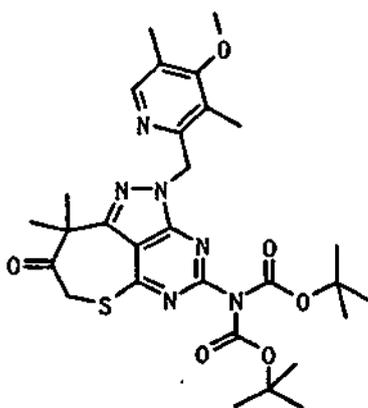
- 5 Una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg), dimetilformamida-dimetil acetal (56 μ l) y tolueno (0,5 ml) se calentó con agitación a 80 °C durante una hora. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (0,5 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (9 mg) al residuo resultante y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa, obteniendo el compuesto del título (15,1 mg, 55%) en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,17 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,74 (2H, s), 5,48 (2H, s), 7,07 (2H, s), 8,05 (1H, s), 8,97 (1H, s).

IEN-EM m/z: 396 (M + H) $^+$

(Ejemplo 55)

- 20 {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-9,9-dimetil-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 25 Una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (86 mg), yoduro de metilo (38 μ l), carbonato potásico (83 mg) y dimetilsulfóxido deshidratado (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano), obteniendo el compuesto del título (28 mg, 31%) en forma de un aceite.

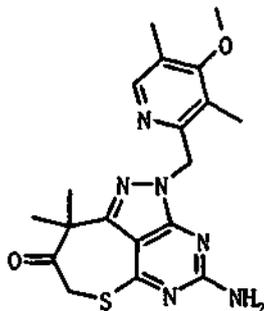
- 30 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,44 (18H, s), 1,63 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,67 (2H, s), 8,11

(1H, s).

IEN-EM m/z: 599 (M + H)⁺

(Ejemplo 56)

5 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-9,9-dimetil-2,9-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8(7H)-ona



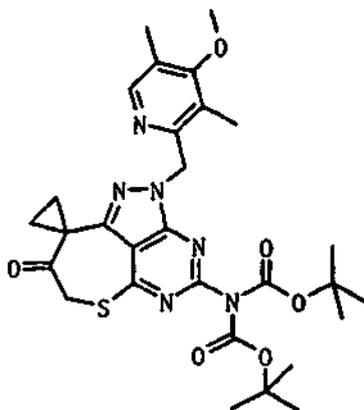
El compuesto del título (12,3 mg, 66%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-9,9-dimetil-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 55 (28 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,25 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 399 (M + H)⁺

(Ejemplo 57)

15 {2'-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



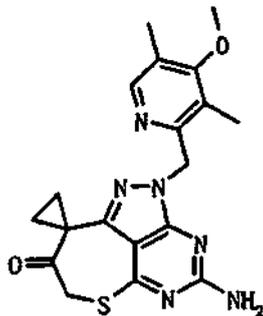
20 Una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg), dibromoetano (9,1 μl), carbonato potásico (28,7 mg) y sulfuro de dimetilo (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (21 mg, 50%) en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (18H, s), 1,77-1,81 (2H, m), 1,89-1,93 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,94 (2H, s), 5,59 (2H, s), 8,10 (1H, s).

IEN-EM m/z: 597 (M + H)⁺

(Ejemplo 58)

4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-8'(7'H)-ona



- 5 El compuesto del título (12,0 mg, 86%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 57 (21 mg).

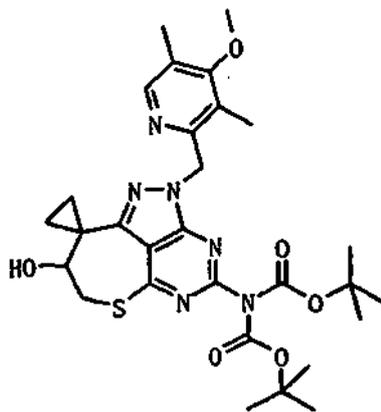
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,70-1,73 (2H, m), 1,81-1,85 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,26 (2H, s a), 5,42 (2H, s), 8,16 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 397 (M + H)⁺

(Ejemplo 59)

N-{4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-8'-il}acetamida

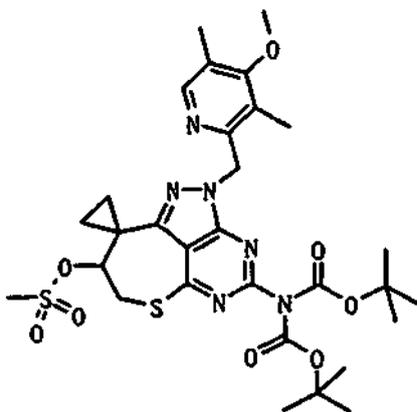
- 15 1) {8'-Hidroxi-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 20 Se añadió borohidruro sódico (19 mg) a una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 57 (100 mg) y metanol (4 ml) con refrigeración en un baño de hielo y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (91 mg, 91%) en forma de un aceite.

IEN-EM m/z: 599 (M+H)⁺

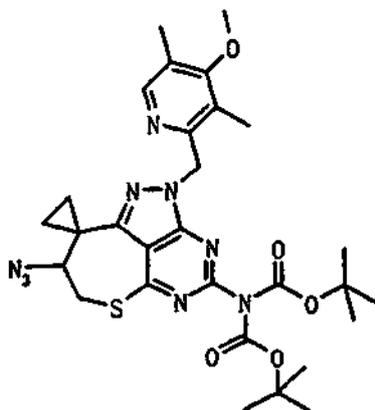
2) Metanosulfonato de 4'-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenz[cd]azulen]-8'-ilo



5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (14 μ l) a una mezcla compuesta del {8'-hidroxi-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenz[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo en bruto anterior (91 mg), trietilamina (42 μ l) y diclorometano (4 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante tres horas. La solución de reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se añadió cloruro de metanosulfonilo (6 μ l). Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se lavó con agua y después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (115 mg) en forma de un aceite. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

IEN-EM m/z: 677 (M+H)⁺

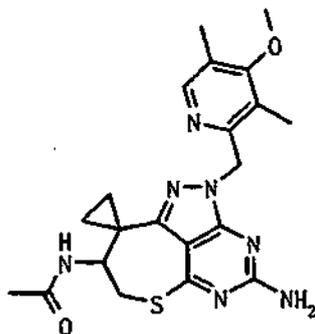
15 3) {8'-Azido-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenz[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



20 Una mezcla compuesta del metanosulfonato de 4'-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenz[cd]azulen]-8'-ilo en bruto anterior (33 mg), azida sódica (37 mg) y N-metilpirrolidona (0,5 ml) se calentó con agitación a 80 °C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida obteniendo un producto en bruto del compuesto del título (35 mg) en forma de un aceite. El compuesto resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

25

4) N-{4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen-8'-il]}acetamida



5 Se añadió trifenilfosfina (22 mg) a una mezcla compuesta del {8'-azido-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-
dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen-4'-il]}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo en
bruto anterior (35 mg), tetrahidrofurano (0,9 ml) y agua (0,1 ml), y después la mezcla se calentó con agitación a 50
°C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (3 ml) y una solución 1 N de
ácido clorhídrico (0,6 ml) a la mezcla de reacción, seguido de lavado con acetato de etilo. Se añadió una solución 1
10 N de hidróxido sódico (1,2 ml) a la fase acuosa resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase
orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano deshidratado (0,5 ml), piridina (18 µl) y
anhídrido acético (16 µl) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La
mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5
ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se
15 concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y se lavó secuencialmente con una
solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró.
Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina
sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (4,2 mg, 17%) en forma de un sólido.

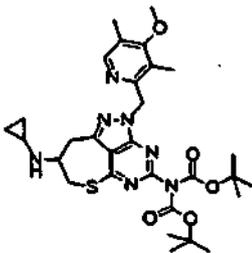
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,97-1,05 (2H, m), 1,09-1,15 (1H, m), 1,70-1,76 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s),
3,46 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,76 (3H, s), 3,85 (1H, t), 5,10 (2H, s), 5,35 (1H, d), 5,43 (1H, d), 6,39 (1H, d), 8,13 (1H,
s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H)⁺

(Ejemplo 60)

N-{4-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}-N-
ciclopropilacetamida

25 1) {8-(Ciclopropilamino)-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-
tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

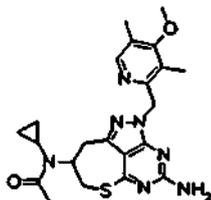


30 Se añadió cianoborohidruo sódico (1,89 g) a una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-
oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40
(5,71 g), metanol (50 ml), tetrahidrofurano (25 ml), ciclopropilamina (1,04 ml) y ácido acético (1,72 ml) en
refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de
reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución
saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se
35 filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida obteniendo el compuesto del título (5,91 g, 97%) en forma
de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,32-0,56 (4H, m), 1,44 (18H, s), 2,17-2,21 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,24-3,43 (4H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,62 (2H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 612 (M + H) $^+$.

5 2) N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il)-N-ciclopropilacetamida



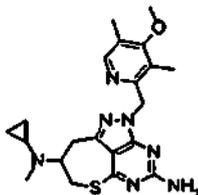
10 Se añadió cloruro de acetilo (14 μl) a una mezcla compuesta del {8-(ciclopropilamino)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg), diclorometano (2 ml) y trietilamina (42 μl) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió al residuo resultante en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (55 mg, 75%) en forma de un aceite.

15 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,76-1,00 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,71-2,76 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,14 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,74 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 4,38-4,33 (1H, m), 5,16 (2H, s), 5,45 (2H, dd, J = 26,4, 15,1 Hz), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 454 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 61)

N⁸-Ciclopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-metil-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benz[cd]azulen-4,8-diamina



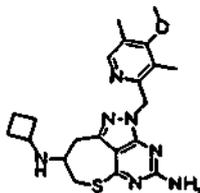
25 30 Una mezcla compuesta de {8-(ciclopropilamino)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 60 (400 mg), metanol (2 ml), una solución al 35% de formalina (111 μl), ácido acético (156 μl) y tamices moleculares 3A, se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (163 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los tamices moleculares se separaron por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió al residuo resultante en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (233 mg, 84%) en forma de un aceite.

35 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,38-0,52 (4H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,12-3,36 (4H, m), 3,55-3,49 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,19 (2H, s), 5,42 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺.

(Ejemplo 62)

N⁸-Ciclobutil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4,8-diamina



5

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16 mg) a una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg), dicloroetano (0,7 ml), ciclobutilamina (15 μl) y ácido acético (10 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gota a gota metanol (tres gotas) a la mezcla de reacción y después se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa. El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (6,3 mg, 25%) en forma de un amorfo incoloro.

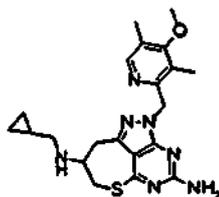
10

15

IEN-EM m/z: 426 (M+H)⁺

(Ejemplo 63)

N⁸-(Ciclopropilmetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4,8-diamina



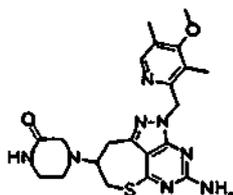
20

El compuesto del título (6,0 mg, 24%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62, usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y ciclopropilmetilamina (17 mg).

25 IEN-EM m/z: 426 (M+H)⁺

(Ejemplo 64)

4-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-8-il}piperazin-2-ona



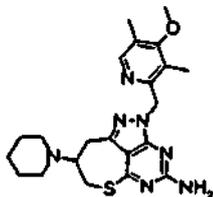
30

El compuesto del título (5,2 mg, 19%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y 2-piperidinona (18 mg).

IEN-EM m/z: 455 (M+H)⁺

(Ejemplo 65)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-piperidin-1-il-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



5

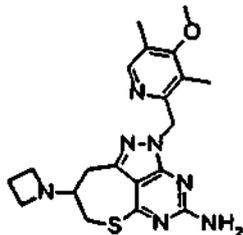
El compuesto del título (13,7 mg, 52%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y piperidina (18 μl).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,57-1,65 (2H, m), 1,68-1,82 (4H, m), 2,93-3,07 (4H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J = 15,3, 7,2 Hz), 3,64-3,67 (2H, m), 3,78 (3H, s), 5,43-5,47 (2H, m), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H)⁺

(Ejemplo 66)

8-Azetidin-1-il-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



15

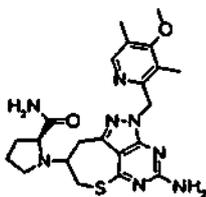
El compuesto del título (18,5 mg, 75%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg), clorhidrato de azetidina (17 mg) y trietilamina (17 μl).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,26 (4H, d, J = 9,8 Hz), 2,32-2,43 (2H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,88-3,97 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 5,46 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 412 (M + H)⁺

(Ejemplo 67)

25 1-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-L-prolinamida

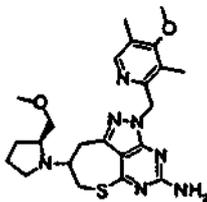


30 El compuesto del título (12,3 mg, 43%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y amida del ácido (S)-pirrolidinacarboxílico (17 mg).

IEN-EM m/z: 469 (M+H)⁺

(Ejemplo 68)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



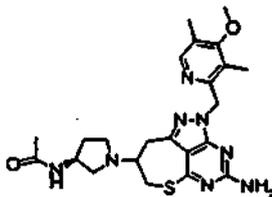
5

El compuesto del título (11,0 mg, 39%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y (S)-2-metoximetilpirrolidina (24 μ l).

10 IEN-EM m/z: 470 (M+H)⁺

(Ejemplo 69)

N-[(3S)-1-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}pirrolidin-3-il]acetamida



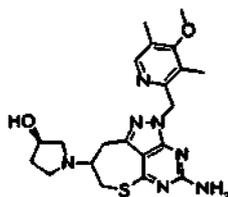
15 El compuesto del título (22,6 mg, 78%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y (3S)-(-)-3-acetamidopirrolidina (24 μ l).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ : 1,86-1,90 (2H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 2,23-2,28 (6H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,11-3,26 (1H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,62-3,67 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,29-4,38 (1H, m), 5,43-5,50 (2H, m), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 483 (M + H)⁺

(Ejemplo 70)

25 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-[(3R)-tetrahydrofurano-3-il]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-4,8-diamina

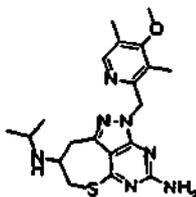


El compuesto del título (17,4 mg, 65%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (34 mg) y (R)-(+)-3-pirrolidinol (19 μ l).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ : 1,87-1,96 (1H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,32-3,40 (4H, m), 3,51-3,61 (3H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,42-4,48 (1H, m), 5,46 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 442 (M + H)⁺

(Ejemplo 71)

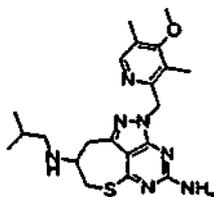
N⁸-Isopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina

- 5 Se añadió isopropilamina (5,5 μ l) a una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg), metanol (0,4 ml), tetrahidrofurano (0,2 ml) y ácido acético (12 μ l) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Una solución de cianoborohidruro sódico (10 mg) en metanol (0,4 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución 0,2 N hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,25 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice NH (cloroformo-metanol). El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (6,3 mg, 29%) en forma de un producto amorfo.

RMN ¹H (CD₃OD) δ : 1,08 (3H, d, J = 4,2 Hz), 1,10 (3H, d, J = 4,2 Hz), 2,24 (6H, s), 2,99-3,07 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 3,32-3,38 (1H, m), 3,52-3,57 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,44 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 414 (M + H)⁺

(Ejemplo 72)

N⁸-Isobutil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina

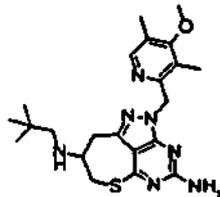
- 25 El compuesto del título (19,9 mg, 88%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) e isobutilamina (7,9 μ l).

RMN ¹H (CD₃OD) δ : 0,92 (6H, dd, J = 6,7, 2,6 Hz), 1,69-1,79 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 11,3, 6,5 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 11,3, 7,1 Hz), 3,01-3,10 (1H, m), 3,20-3,39 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,42 (2H, s), 8,05 (1H, s).

30 IEN-EM m/z: 428 (M + H)⁺

(Ejemplo 73)

N⁸-(2,2-Dimetilpropil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



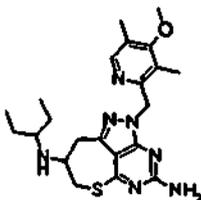
- 5 El compuesto del título (20,6 mg, 89%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y neopentilamina (9,2 μl).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,90 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,38 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,50 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,04-3,11 (1H, m), 3,19-3,40 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,42 (2H, s), 8,06 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 442 (M + H)⁺

(Ejemplo 74)

N⁸-(1-Etilpropil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



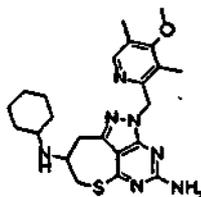
- 15 El compuesto del título (11,4 mg, 49%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y 1-etilpropilamina (9,2 μl).

- 20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,82 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38-1,53 (4H, m), 2,56 (1H, dt, J = 11,8, 5,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 16,8, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 3,26-3,38 (2H, m), 3,50-3,56 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 442 (M + H)⁺

(Ejemplo 75)

N⁸-Ciclohexil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



- 25 El compuesto del título (15,8 mg, 66%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y ciclohexilamina (9,0 μl).

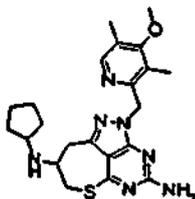
- 30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,31 (4H, m), 1,60-1,77 (4H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 3,02 (1H, dd, J = 16,9, 8,9 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 16,9, 3,2 Hz), 3,27-3,37 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,05

(1H, s).

IEN-EM m/z: 454 (M + H)⁺

(Ejemplo 76)

5 N⁸-Ciclopentil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



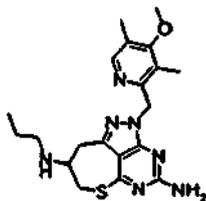
El compuesto del título (16,2 mg, 70%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y ciclopentilamina (7,7 μl).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,29-1,39 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,67-1,75 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,24 (6H, s), 3,04 (1H, dd, J = 16,1, 9,9 Hz), 3,21-3,38 (4H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H)⁺

(Ejemplo 77)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-propil-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



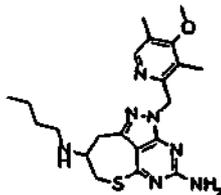
15 El compuesto del título (15,1 mg, 70%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y n-propilamina (6,5 μl).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,55-2,72 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 16,9, 8,8 Hz), 3,21-3,43 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 414 (M + H)⁺

(Ejemplo 78)

N⁸-Butil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



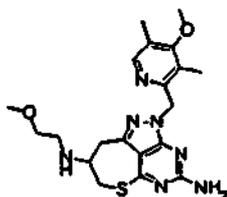
25 El compuesto del título (16,7 mg, 74%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y n-butilamina (7,8 μl).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31-1,41 (2H, m), 1,46-1,54 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,58-2,66 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 16,9, 8,8 Hz), 3,21-3,42 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,42 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 428 (M + H)⁺

(Ejemplo 79)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-(2-metoxietil)-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



5

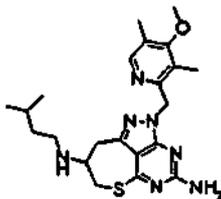
El compuesto del título (17,7 mg, 78%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y 2-metoxietilamina (6,9 μl).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,23 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,77-2,84 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 16,8, 8,7 Hz), 3,19-3,29 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,34-3,52 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,42 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 430 (M + H)⁺

(Ejemplo 80)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-(3-metilbutil)-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



15

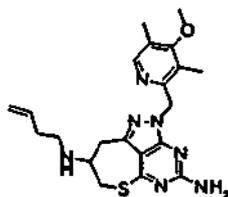
El compuesto del título (16,1 mg, 69%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) e isoamilamina (9,1 μl).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,88-0,94 (6H, m), 1,36-1,45 (4H, m), 1,55-1,66 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,59-2,67 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J = 16,8, 8,7 Hz), 3,21-3,44 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 442 (M + H)⁺

(Ejemplo 81)

N⁸-But-3-en-1-il-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



25

El compuesto del título (7,6 mg, 34%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y clorhidrato de 1-amino-3-buteno (8,5 mg).

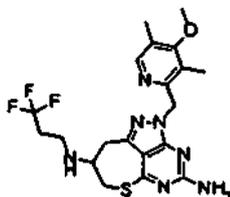
30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,25-2,30 (2H, m), 2,65-2,72 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,07 (1H, dd,

J = 16,9, 8,6 Hz), 3,19-3,26 (1H, m), 3,33-3,47 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,96-5,01 (1H, m), 5,02-5,10 (1H, m), 5,43 (2H, s), 5,80 (1H, ddt, J = 17,4, 10,3, 6,9 Hz), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺

(Ejemplo 82)

- 5 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-(3,3,3-trifluoropropil)-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4,8-diamina



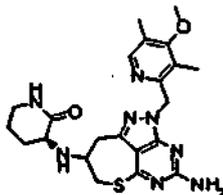
- 10 El compuesto del título (10,6 mg, 43%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 40 (30 mg) y clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (11,8 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,24 (6H, s), 2,31-2,44 (2H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,09 (1H, dd, J = 16,9, 8,1 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 16,9, 3,2 Hz), 3,33-3,37 (2H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,43 (2H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H)⁺

- 15 (Ejemplo 83)

(3S)-3-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-8-il}amino)piperidin-2-ona



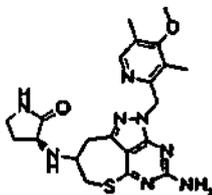
- 20 El compuesto del título (18,3 mg, 56%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y clorhidrato de (S)-3-aminopiperidin-2-ona (21 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,55-1,71 (1H, m), 1,77-2,01 (2H, m), 2,18-2,31 (7H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,40-3,62 (4H, m), 3,68-3,90 (4H, m), 5,44 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, s a).

- 25 IEN-EM m/z: 469 (M + H)⁺

(Ejemplo 84)

(3S)-3-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-8-il}amino)pirrolidin-2-ona



- 30 El compuesto del título (18,3 mg, 56%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que

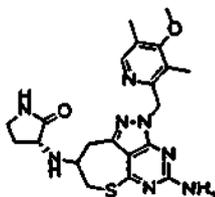
en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y clorhidrato de (S)-3-aminopirrolidin-2-ona (19 mg).

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,84-1,99 (1H, m), 2,24-2,26 (6H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,26-3,39 (3H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,68-3,77 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,90-3,97 (1H, m), 5,45 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,12 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 455 (M + H)⁺

(Ejemplo 85)

(3R)-3-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}amino)pirrolidin-2-ona



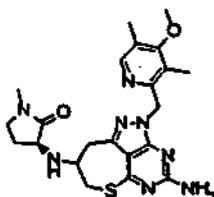
10 El compuesto del título (12,7 mg, 40%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y clorhidrato de (R)-3-aminopirrolidin-2-ona (19 mg).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,84-1,99 (1H, m), 2,24-2,26 (6H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,26-3,39 (3H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,68-3,77 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,90-3,97 (1H, m), 5,45 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,12 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 455 (M + H)⁺

(Ejemplo 86)

20 (3S)-3-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}amino)-1-metilpirrolidin-2-ona



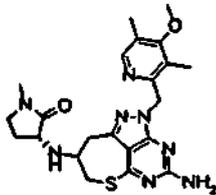
25 El compuesto del título (21,6 mg, 66%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y clorhidrato de (S)-3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (17 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,75-1,90 (1H, m), 2,23-2,26 (6H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 3,23-3,49 (4H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,87-3,94 (1H, m), 5,44 (2H, s), 8,06 (1H, s a), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 469 (M + H)⁺

(Ejemplo 87)

(3R)-3-((4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il)amino)-1-metilpirrolidin-2-ona



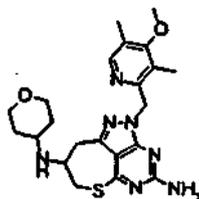
5 El compuesto del título (21,2 mg, 60%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y clorhidrato de (R)-3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (16 mg).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,75-1,90 (1H, m), 2,23-2,26 (6H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 3,23-3,49 (4H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,87-3,94 (1H, m), 5,44 (2H, s), 8,06 (1H, s a), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 469 (M + H)⁺

(Ejemplo 88)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



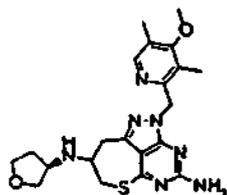
15 El compuesto del título (6,5 mg, 16%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (50 mg), clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (36 mg) y trietilamina (24 μl).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33-1,49 (2H, m), 1,81 (2H, t, J = 12,9 Hz), 2,22 (3H, s), 2,28 (4H, s), 2,79-2,88 (1H, m), 3,11-3,44 (6H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94-3,99 (2H, m), 5,10 (2H, s), 5,45 (2H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 456 (M + H)

(Ejemplo 89)

25 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N⁸-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



30 El compuesto del título (7,5 mg, 23%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (50 mg), p-toluenosulfonato de (R)-3-aminotetrahidrofurano (68 mg) y trietilamina (24 μl).

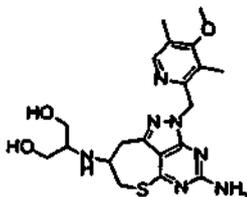
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,63-1,78 (1H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,12-3,37 (4H, m), 3,46-3,58 (3H,

m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,96 (3H, m), 5,07 (2H, s a), 5,43 (2H, d, J = 15,9 Hz), 5,47 (2H, d, J = 15,9 Hz), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 442 (M + H)

(Ejemplo 90)

5 2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}amino)propano-1,3-diol



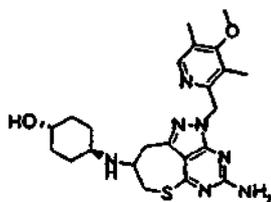
10 El compuesto del título (13,1 mg, 42%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y 2-aminopropano-1,3-diol (13 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,85-2,90 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 16,7, 8,7 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 3,47-3,55 (2H, m), 3,57-3,68 (3H, m), 3,78 (2H, s), 5,43 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 446 (M + H)

(Ejemplo 91)

15 trans-4-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}amino)ciclohexanol



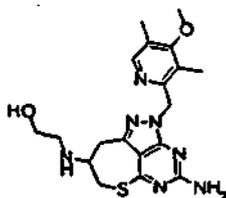
20 El compuesto del título (7,3 mg, 22%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y trans-4-aminociclohexanol (16 mg).

RMN ¹H (CD₃OD+CDCl₃) δ: 1,12-1,39 (5H, m), 1,89-2,02 (4H, m), 2,26 (6H, s), 2,60-2,69 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 16,7, 8,4 Hz), 3,20-3,40 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 3,79 (3H, s), 5,44 (2H, s), 8,10 (1H, s).

IEN-EM m/z: 470 (M + H)

25 (Ejemplo 92)

2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}amino)etanol



30 El compuesto del título (3,6 mg, 12%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) clorhidrato de 2-aminoetanol

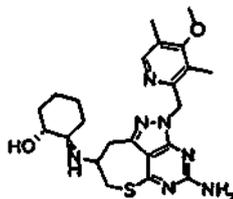
(14 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,24 (6H, s), 2,75-2,92 (2H, m), 3,11 (1H, dd, J = 16,9, 8,5 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,5 Hz), 3,31-3,43 (2H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,66 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,78 (3H, s), 5,44 (2H, s), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 416 (M + H)⁺.

5 (Ejemplo 93)

(1R,2R)-2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}amino)ciclohexanol



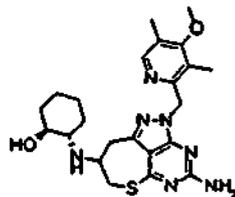
10 El compuesto del título (5,9 mg, 18%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y (1R,2R)-2-aminociclohexanol (12 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,02-1,10 (1H, m), 1,18-1,32 (3H, m), 1,67-1,82 (3H, m), 1,96-2,11 (2H, m), 2,20-2,29 (6H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 3,09-3,23 (3H, m), 3,24-3,38 (2H, m), 3,55-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,04-5,10 (2H, m), 5,41-5,50 (2H, m), 8,16-8,19 (1H, m).

IEN-EM m/z: 470 (M + H)

(Ejemplo 94)

(1S,2S)-2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-8-il}amino)ciclohexanol

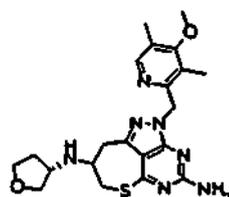


20 El compuesto del título (6,8 mg, 21%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y (1S,2S)-2-aminociclohexanol (12 mg).

25 IEN-EM m/z: 470 (M+H)

(Ejemplo 95)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)-N⁸-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4,8-diamina



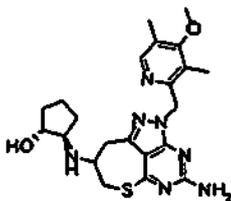
El compuesto del título (17,9 mg, 46%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 62 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (50 mg), p-toluenosulfonato de (S)-3-aminotetrahidrofurano (68 mg) y trietilamina (24 μ l).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,66-1,77 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,11-3,36 (4H, m), 3,46-3,58 (3H, m), 3,74 (6H, s), 3,75-3,96 (3H, m), 5,16 (2H, s a), 5,45 (2H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 442 (M + H)

(Ejemplo 96)

- 10 (1R,2R)-2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}amino)ciclopentanol



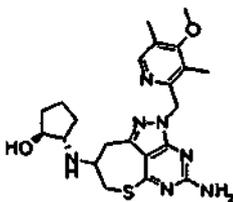
- 15 El compuesto del título (2,1 mg, 7%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y (1R,2R)-2-aminociclopentanol (15 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,76-2,07 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,94-3,03 (1H, m), 3,17-3,38 (4H, m), 3,53-3,69 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,41-5,46 (2H, m), 8,13-8,19 (1H, m).

IEN-EM m/z: 456 (M + H)

(Ejemplo 97)

- 20 (1S,2S)-2-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}amino)ciclopentanol



- 25 El compuesto del título (3,4 mg, 11%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 71 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (40 mg) y (1S,2S)-2-aminociclopentanol (15 mg).

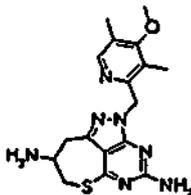
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,77-2,15 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,26-2,28 (3H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,19-3,41 (4H, m), 3,55-3,72 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,82-3,96 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,40-5,49 (2H, m), 8,12-8,21 (1H, m).

IEN-EM m/z: 456 (M + H)

30

(Ejemplo 98)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4,8-di-amina



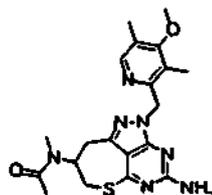
5 Una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (50 mg), acetato amónico (68 mg), tamices moleculares 4A (50 mg) y metanol (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (12 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres días. El material insoluble en la mezcla de reacción se retiró por filtración a través de Celite, seguido de lavado con metanol (4 ml) dos veces. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se puso éter dietílico (20 ml) en el residuo resultante y la suspensión se lavó. Después, el disolvente se retiró por decantación. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa obteniendo el compuesto del título (14,1 mg, 43%) en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,25-3,33 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J = 15,4, 8,0 Hz), 3,79 (3H, s), 4,12 (1H, dt, J = 3,2, 8,0 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,49 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,22 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 372 (M + H)⁺

(Ejemplo 99)

20 N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N-metilacetamida



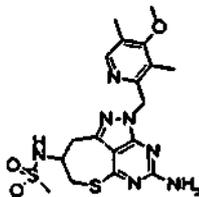
25 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (32 mg) a una mezcla compuesta de {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (57 mg), dicloroetano (1 ml) una solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano (0,2 ml) y ácido acético (23 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gota a gota metanol (una gota) a la mezcla de reacción y después se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (2 ml) al residuo resultante y se añadieron gota a gota piridina (24 μl) y cloruro de acetilo (14 μl) en refrigeración con hielo. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1 mg) y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo) y después el compuesto del título (19 mg, 79%) se obtuvo en forma de un aceite de la misma manera que en el Ejemplo 2.

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,11 (3H, s), 2,23 (3H, t, J = 11,7 Hz), 2,24 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 14,6 Hz), 3,45 (1H, dd, J = 16,5, 12,1 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 14,6, 8,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,01-5,08 (1H, m), 5,40-5,50 (2H, m), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 428 (M + H)⁺

(Ejemplo 100)

N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}metanosulfonamida



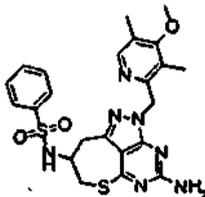
- 5 El compuesto del título (7,1 mg, 24%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (47 mg), trietilamina (36 μ l) y cloruro de mesilo (22 μ l).

10 RMN 1 H (CD₃OD) δ : 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,19-3,26 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,44-3,47 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,25-4,31 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,03 (1H, s).

IEN-EM m/z: 450 (M + H)⁺

(Ejemplo 101)

N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}bencenosulfonamida



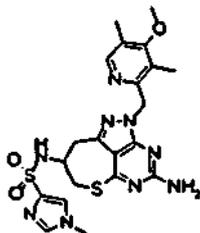
- 15 El compuesto del título (22 mg, 65%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (47 mg), trietilamina (36 μ l), 4-dimetilaminopiridina (0,8 mg) y cloruro de bencenosulfonilo (25 μ l).

20 RMN 1 H (DMSO-d₆) δ : 2,16 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,90-3,01 (2H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 3,29-3,44 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,78 (2H, s), 7,57-7,69 (3H, m), 7,85 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,24-8,29 (1H, m).

IEN-EM m/z: 512

(Ejemplo 102)

- 25 N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



- 30 El compuesto del título (18 mg, 60%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (42 mg), trietilamina (41 μ l), 4-

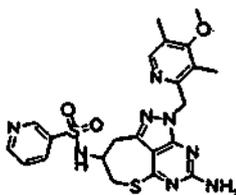
dimetilaminopiridina (0,7 mg) y cloruro de 1-metilimidazol-4-ilsulfonilo (32 μ l).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,14-3,28 (2H, m), 3,37 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 14,5, 7,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,19-4,26 (1H, m), 5,39 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,46 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,51 (1H, s), 8,08 (1H, s).

5 IEN-EM m/z: 516 (M + H) $^+$

(Ejemplo 103)

N-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}piridin-3-sulfonamida



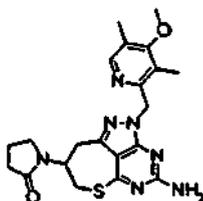
10 El compuesto del título (15 mg, 50%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 43 usando {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 42 (42 mg), trietilamina (41 μ l), 4-dimetilaminopiridina (0,7 mg) y cloruro de piridin-3-sulfonilo (31 mg).

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 3,19-3,30 (2H, m), 3,43 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,75 (3H, s), 5,29 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,57-6,63 (1H, m a), 7,36 (1H, dd, J = 8,1, 4,9 Hz), 8,11 (1H, s), 8,13 (1H, ddd, J = 8,1, 2,4, 1,8 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 9,06 (1H, d, J = 2,4 Hz).

IEN-EM m/z: 513 (M + H) $^+$

(Ejemplo 104)

20 1-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}pirrolidin-2-ona



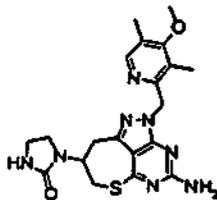
25 Una mezcla compuesta de {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 42 (47 mg), tri-etilamina (36 μ l), diclorometano (1 ml) y cloruro de 4-clorobutirilo (14 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución 0,1 N de hidróxido sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano deshidratado (1,5 ml). Se añadió 1,3-dimetoxibenceno (16 μ l) y ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución 0,1 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron dimetilformamida (1 ml) y *tert*-butóxido potásico (15 mg) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se separó con agua y cloroformo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (13 mg, 46%) en forma de un sólido.

35 RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 2,06-2,14 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,15 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 17,0, 3,4 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 17,0, 10,6 Hz), 3,47-3,54 (2H, m), 3,68 (1H, dd, J = 14,8, 8,2 Hz), 3,79 (3H, s), 4,73-4,80 (1H, m), 5,45 (2H, s), 8,10 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H) $^+$

(Ejemplo 105)

1-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}imidazolidin-2-ona



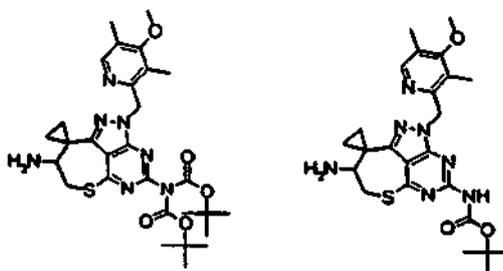
- 5 Una mezcla compuesta de {8-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 42 (47 mg), diclorometano (1 ml) e isocianato de 2-cloroetilo (8 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución 0,1 N de hidróxido sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano deshidratado (1,5 ml). Se añadieron 1,3-dimetoxibenceno (16 μ l) y ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución 0,1 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron dimetilformamida (1 ml) y *terc*-butóxido potásico (15 mg) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se separó con agua y cloroformo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (9 mg, 31%) en forma de un sólido.

20 RMN 1 H (CD $_3$ OD) δ : 2,24 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,13-3,19 (2H, m), 3,35-3,44 (3H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 3,78 (3H, s), 4,45-4,52 (1H, m), 5,45 (2H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 441 (M + H) $^+$

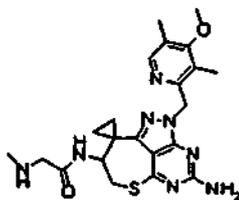
(Ejemplo 106)

- 25 1) Mezcla de {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropane-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo y {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen-4'-il}carbamato de *terc*-butilo



- 30 Una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 57 (203 mg), acetato amónico (367 mg), tamices moleculares 4A (500 mg) y metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadió cianoborohidruro sódico (68 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó con agitación en un baño de temperatura de 55 $^{\circ}$ C durante 16 horas. El material insoluble en la mezcla de reacción se retiró por filtración a través de Celite y se lavó con metanol (10 ml). El filtrado y el líquido de lavado se concentraron a presión reducida y se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, el filtrado se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título, como un residuo concentrado (177 mg), se obtuvo en forma de un aceite. El producto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

2) N-{4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-8'-il]-N²-metilglicinamida



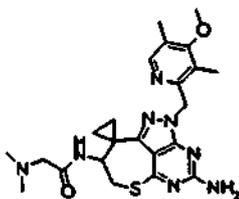
5 Una mezcla compuesta de la mezcla anterior de {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo y {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}carbamato de *terc*-butilo (35 mg), diclorometano (0,8 ml), N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicina (20 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (11 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (27 mg) y diisopropiletilamina (36 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y una solución 0,2 N de hidróxido sódico se añadió al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol). El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (4,8 mg, 15%) en forma de un producto amorfo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,99-1,06 (2H, m), 1,09-1,16 (1H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,45 (1H, dd, J = 14,5, 8,2 Hz), 3,72 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,87 (1H, t, J = 7,9 Hz), 5,19 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 469 (M + H)⁺

(Ejemplo 107)

25 N-{4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-8'-il]-N²,N²-dimetilglicinamida



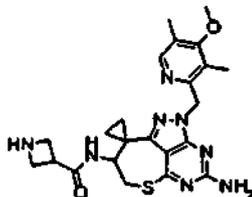
30 El compuesto del título (12 mg, 85%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 106-2) usando la mezcla de {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo y {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 106-1) (35 mg) y N,N-dimetilglicina (11 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ : 0,96-1,15 (3H, m), 1,61-1,71 (1H, m), 2,24-2,28 (12H, m), 3,05 (2H, s), 3,53 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 3,74-3,83 (4H, m), 5,37 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15,6 Hz), 8,04 (1H, s).

35 IEN-EM m/z: 483 (M + H)⁺

(Ejemplo 108)

N-{4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-8'-il}azetidín-3-carboxamida



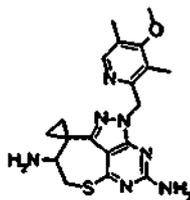
- 5 El compuesto del título (1,9 mg, 6%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 106-2) usando la mezcla de {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo y {8'-amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 106-1) (35 mg) y ácido *terc*-butoxicarbonilazetidín-3-carboxílico (21 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96-1,14 (4H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,35-3,45 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 3,61-3,78 (6H, m), 3,78-3,97 (3H, m), 5,08 (2H, s a), 5,34 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,11 (1H, s).

IEN-EM m/z: 481 (M + H)⁺

(Ejemplo 109)

2'-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4',8'-diamina



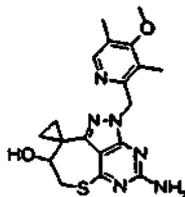
- 20 Una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabeno[cd]azulen]-4'-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 57 (29 mg), acetato amónico (45 mg) y metanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (6,4 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas. Además, se añadió cianoborohidruro sódico (6,4 mg) y la mezcla se calentó con agitación a 45 °C durante tres horas y a 55 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución 0,5 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice NH (cloroformo-metanol). El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (8,7 mg, 45%) en forma de un producto amorfo.

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,86-0,97 (2H, m), 1,00-1,06 (1H, m), 1,61-1,67 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 14,8, 7,8 Hz), 3,77 (1H, s), 3,79 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,35 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,41 (1H, d, J = 15,5 Hz), 8,03 (1H, s).

IEN-EM m/z: 398 (M + H)⁺

(Ejemplo 110)

4'-Amino-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen]-8'-ol



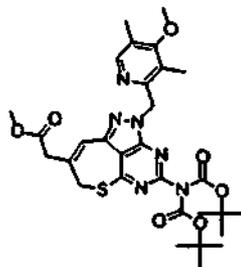
- 5 Se añadió borohidruro sódico (6 mg) a una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metil]-8'-oxo-7',8'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,9'-[6]tia[1,2,3,5]tetraazabenzocd]azulen]-4'-il}imi-dodicarbonato de 4-di-*terc*-butilo del Ejemplo 57 (29 mg) y metanol (2 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (16 mg, 81%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD). δ: 0,91-0,99 (1H, m), 1,02-1,17 (2H, m), 1,56-1,63 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,34 (2H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,76 (3H, s), 5,33 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,41 (1H, d, J = 15,4 Hz), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 399 (M + H)⁺

(Ejemplo 111)

{4-[bis(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acetato de metilo

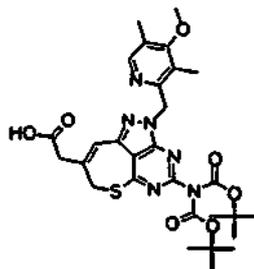


- 1) Una mezcla compuesta de {2'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 40 (752 mg), trifenílfosfanilidenoacetato de metilo (617 mg) y tolueno (14 ml) se calentó con agitación a 60 °C durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de lavado con agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (275 mg, 33%) en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,39 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,86 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,80 (1H, s), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 627 (M + H)⁺

2) Ácido {4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético

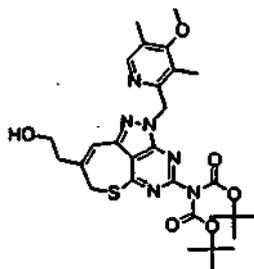


5 Una mezcla compuesta del {4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acetato de metilo anterior (69 mg), metanol (2 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (0,22 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución 1 N de hidróxido sódico (0,5 ml) se añadió, seguido de agitación durante tres horas. Después, se añadió además una solución 1 N de hidróxido sódico (0,3 ml), seguido de agitación durante tres horas. Se añadió gota a gota una solución 1 N de ácido clorhídrico (1,5 ml) a la mezcla de reacción. Después, se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo.

10 La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo un aceite (60 mg, 89%) en forma de un residuo. Aunque el producto contenía un subproducto, se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

IEN-EM m/z: 613 (M+H)⁺

15 3) {8-(2-Hidroxi-etil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

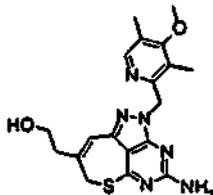


20 Se añadió N-metilmorfolina (22 μ l) a una mezcla compuesta del ácido {4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético anterior (60 mg) y tetrahidrofurano (2 ml). Después, se añadió cloroformiato de isobutilo (39 μ l) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Se añadieron N-metilmorfolina (44 μ l) y cloroformiato de isobutilo (39 μ l) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,4 ml) al residuo resultante. Después, se añadió borohidruro sódico (15 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Se añadió gota a gota metanol (2 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se hizo volver a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título (16 mg, 27%) en forma de un aceite.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,43 (18H, s), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,73 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,89 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,66 (2H, s), 6,76 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 599 (M + H)⁺

4) 2-[4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il]etanol

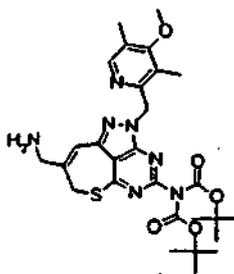


Una mezcla compuesta del {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (16 mg), diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice NH (cloroformo-metanol). El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (8,3 mg, 78%) en forma de un producto amorfo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,18 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,64 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 399 (M + H)⁺

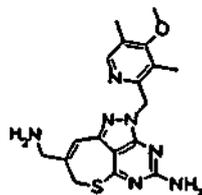
(Ejemplo 112)

15) {8-(Aminometil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

1) Una mezcla compuesta de {4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acetato de metilo del Ejemplo 111 (121 mg), difenilfosforil azida (64 μl), trietilamina (69 μl) y benceno (2 ml) se calentó con agitación en un baño de temperatura a 55 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (8 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (4 ml) al residuo resultante y la mezcla se calentó con agitación en un baño de temperatura a 55 °C durante una hora. Una solución 0,2 N de hidróxido sódico se añadió, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (41 mg) en forma de un aceite de color pardo. Aunque el producto contenía impurezas, se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

IEN-EM m/z: 584 (M+H)⁺

2) 8-(Aminometil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-amina



El compuesto del título (2,6 mg) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-(aminometil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-

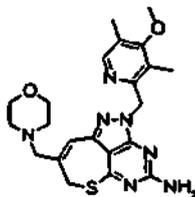
6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (8,6 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,51 (2H, s), 6,73 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 384 (M + H)⁺

5 (Ejemplo 113)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-amina



10 Una mezcla compuesta de {8-(aminometil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 112 (20 mg), bis(2-bromoetil)éter al 90% (10 μl), carbonato potásico (9,5 mg) y acetonitrilo (0,3 ml) se calentó con agitación a 55 °C durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas.

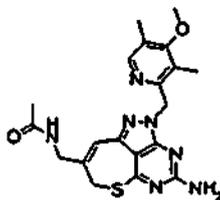
15 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice NH (cloroformo-metanol). El aceite resultante se disolvió en dioxano, seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (5,6 mg) en forma de un producto amorfo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,45-2,48 (4H, m), 3,14 (2H, s), 3,70 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,74 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,70 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 454 (M + H)⁺

(Ejemplo 114)

25 N-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}metil)acetamida



30 Una mezcla compuesta de {8-(aminometil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 112 (20 mg), piridina (8,3 μl), anhídrido acético (5 μl) y diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol)

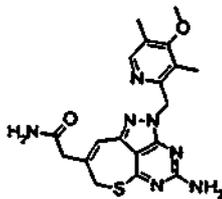
35 obteniendo el compuesto del título (3,7 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 2,04 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,48 (2H, s), 6,62 (1H, s), 6,92 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺

(Ejemplo 115)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acetamida



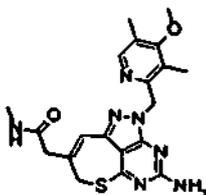
5 Una mezcla compuesta de ácido {4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 111 (24 mg), dimetilformamida (0,7 ml), cloruro de amonio (13 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (6 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (15 mg) y diisopropiletilamina (34 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó por pulverización y se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (16,1 mg, 70%) en forma de un sólido.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,67 (1H, s), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 412 (M + H) $^+$

(Ejemplo 116)

20 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N-metilacetamida



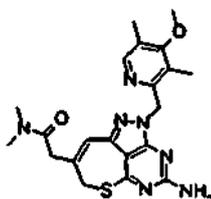
25 El compuesto del título (12,5 mg, 75%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 111 (24 mg) y clorhidrato de metilamina (17 mg).

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,24 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,80 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,59-6,64 (1H, m), 6,66 (1H, s), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H) $^+$

30 (Ejemplo 117)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N,N-dimetilacetamida



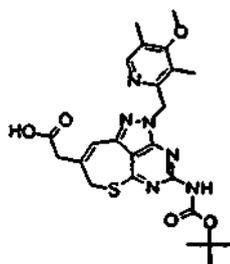
El compuesto del título (8,7 mg, 50%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 111 (24 mg) y clorhidrato dimetilamina (20 mg).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,13 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H)⁺

(Ejemplo 118)

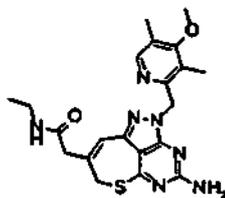
- 10 Ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-8-il}acético



- 15 1) Una mezcla compuesta de {4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acetato de metilo del Ejemplo 111 (218 mg), metanol (8 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (0,22 ml) se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. Una solución 1 N de ácido clorhídrico (2,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo y el metanol en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Una solución 0,5 N de ácido clorhídrico se añadió al residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se concentró a sequedad a presión reducida obteniendo el compuesto del título (173 mg, 97%) en forma de un producto amorfo.

IEN-EM m/z: 513 (M+H)⁺

- 20 2) 2-[4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il]-N-etilacetamida



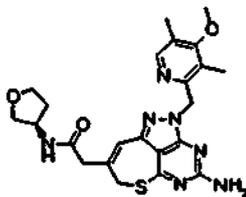
- 25 El compuesto del título (8,3 mg, 46%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando el ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético anterior (21 mg) y clorhidrato de etilamina (11 mg).

RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,25 (2H, s), 3,29 (2H, dt, J = 13,0, 7,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,32-5,35 (2H, m), 5,50 (2H, s), 6,06-6,12 (1H, m), 6,68 (1H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H)⁺

(Ejemplo 119)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]acetamida



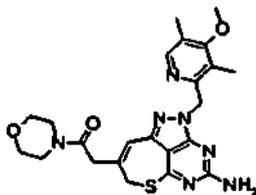
- 5 El compuesto del título (9,7 mg, 49%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (21 mg) y p-toluenosulfonato de (R)-3-aminotetrahidrofurano (32 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,78-1,86 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,66 (1H, dd, J = 9,4, 2,6 Hz), 3,73-3,84 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,91 (1H, c, J = 7,8 Hz), 4,45-4,53 (1H, m), 5,40 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 6,66 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 482 (M + H)⁺

(Ejemplo 120)

- 15 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



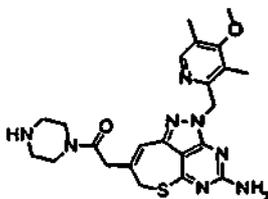
El compuesto del título (7,2 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (21 mg) y morfolina (11 μl).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,42 (2H, d, J = 1,2 Hz), 3,48-3,52 (2H, m), 3,62-3,70 (6H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,24 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, t, J = 1,2 Hz), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 482 (M + H)⁺

(Ejemplo 121)

- 25 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



30 El compuesto del título (15,3 mg, 78%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (21 mg) y N-(*tert*-butoxicarbonil)-piperazina (23 mg).

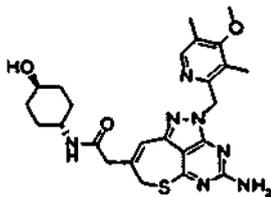
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,84 (4H, dd, J = 10,1, 5,0 Hz), 3,42 (2H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,0 Hz),

3,60 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 481 (M + H)⁺

(Ejemplo 122)

5 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)acetamida



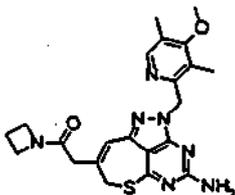
10 El compuesto del título (7,1 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (21 mg) y trans-4-aminociclohexanol (14 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14-1,25 (2H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,92-2,00 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,50-3,58 (1H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,66 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 510 (M + H)⁺

15 (Ejemplo 123)

8-(2-Azetidin-1-il-2-oxoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



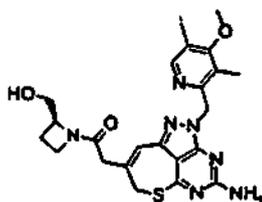
20 El compuesto del título (9,2 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y clorhidrato de azetidina (14 mg).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,28 (1H, c, J = 7,7 Hz), 3,15 (2H, s), 3,72 (1H, c, J = 7,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,05 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,20 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,34 (2H, s a), 5,51 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,21 (1H, s).

IEN-EM m/z: 452 (M + H)⁺

(Ejemplo 124)

[(2S)-1-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acetil)azetidina-2-il]metanol



30

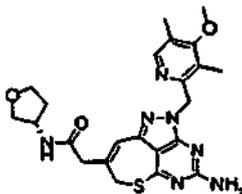
El compuesto del título (11,2 mg, 48%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y oxalato de (2S)-azetidín-2-ilmetanol (26 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,17 (2H, s), 3,68-3,80 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,04-4,19 (2H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,50 (2H, s), 6,63 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 482 (M + H)⁺

(Ejemplo 125)

10 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-[(3S)-tetrahydrofurano-3-il]acetamida



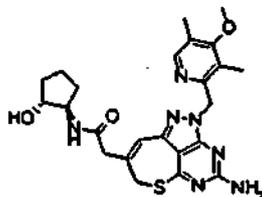
El compuesto del título (12,6 mg, 54%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y p-toluenosulfonato de (R)-3-aminotetrahydrofurano (38 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,77-1,86 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,66 (1H, dd, J = 9,6, 2,6 Hz), 3,73-3,84 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,91 (1H, c, J = 7,8 Hz), 4,46-4,53 (1H, m), 5,39 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,66 (1H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 482 (M + H)⁺

20 (Ejemplo 126)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-[(R,2R)-2-hidroxiciclopentil]acetamida



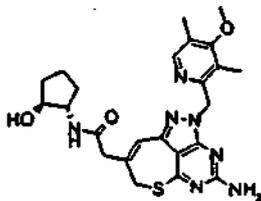
25 El compuesto del título (9,1 mg, 38%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (14 mg).

30 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,37-1,47 (1H, m), 1,58-1,71 (2H, m), 1,73-1,84 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 12,7, 5,9 Hz), 5,40 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,67 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 496 (M + H)⁺

(Ejemplo 127)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]acetamida



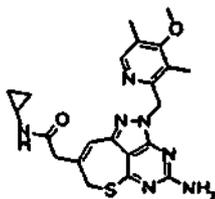
- 5 El compuesto del título (7,4 mg, 31%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (14 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,37-1,47 (1H, m), 1,59-1,71 (2H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 12,7, 5,9 Hz), 5,49 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,67 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 496 (M + H)⁺

(Ejemplo 128)

- 15 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}-N-ciclopropilacetamida



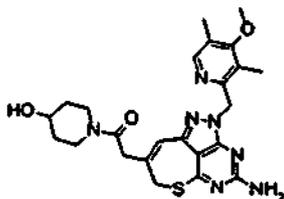
- 20 El compuesto del título (11,8 mg, 53%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y ciclopropilamina (10 μl).

RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 0,47-0,53 (2H, m), 0,72-0,78 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,65-2,73 (1H, m), 3,21 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,79 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,63 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 452 (M + H)⁺

(Ejemplo 129)

- 25 1-({4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acetil)piperidin-4-ol



- 30 El compuesto del título (10,2 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (25 mg) y piperidin-4-ol (15 mg).

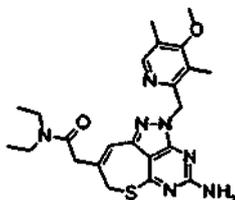
RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 1,45-1,57 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,19-3,30 (2H, m), 3,44

(2H, s), 3,76 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,86-3,93 (2H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 496 (M + H)⁺

(Ejemplo 130)

- 5 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N,N-dietilacetamida



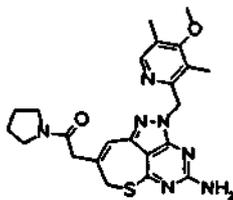
El compuesto del título (8,2 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (28 mg) y dietilamina (17 μ l).

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,31-3,41 (4H, m), 3,39 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,20 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H)⁺

(Ejemplo 131)

- 15 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-amina



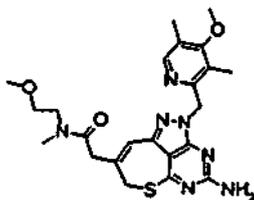
El compuesto del título (7,0 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (28 mg) and pirrolidina (14 μ l).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,82-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,35 (2H, s), 3,48 (4H, td, J = 6,7, 4,1 Hz), 3,74 (4H, s), 3,85 (2H, s), 5,19 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 466 (M + H)⁺

(Ejemplo 132)

- 25 2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida



El compuesto del título (11,8 mg, 48%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (28 mg) y 2-metoxi-N-

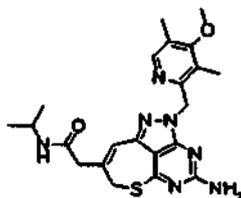
metiletanamina (15 μ l).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,19 (1H, s), 6,66-6,60 (1H, m), 5,50 (2H, s), 5,19 (2H, s), 3,81-3,80 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,59-2,97 (12H, m), 2,29-2,22 (6H, m).

IEN-EM m/z: 484 (M + H) $^+$

5 (Ejemplo 133)

2-{4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}-N-isopropilacetamida



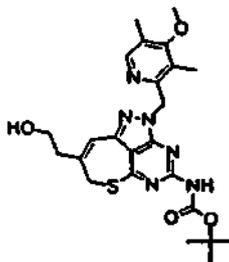
10 El compuesto del título (8,9 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido mediante síntesis, por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115 usando ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acético del Ejemplo 118 (28 mg) e isopropilamina (14 μ l).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,24 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,77 (2H, s), 4,04-4,14 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 5,51 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,70 (1H, s), 8,20 (1H, s).

15 IEN-EM m/z: 454 (M + H) $^+$

(Ejemplo 134)

1) {8-(2-Hidroxietyl)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo



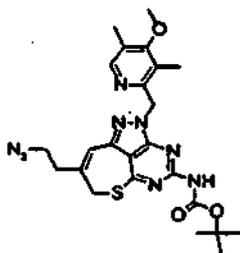
20 Se añadió borohidruro de litio (67 mg) a una mezcla compuesta de {4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}acetato de metilo del Ejemplo 111 (957 mg) y tetrahidrofurano deshidratado (18 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante dos horas y después se hizo volver a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió de nuevo con hielo y se añadió borohidruro de litio (33 mg), seguido de agitación a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante dos horas. Se añadieron metanol (6 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (6 ml) se añadieron a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se hizo volver a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. El disolvente orgánico en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Después, se añadió una solución 0,2 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (301 mg, 40%) en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (10H, s), 2,21 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,60 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,88 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,42 (1H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 499 (M + H) $^+$

35

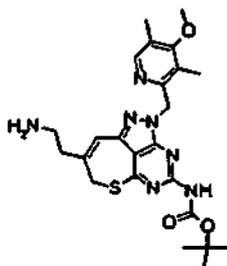
2) {8-(2-Azidoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



5 Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (5 μ l) a una mezcla compuesta del {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (25 mg), trietilamina (15 μ l) y diclorometano deshidratado (0,5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y después el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadieron azida sódica (5,3 mg) y dimetilformamida deshidratada (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó en un baño de temperatura a 55 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y después se añadió una solución 0,2 N de hidróxido sódico (4 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto del título (31 mg) se obtuvo en forma de un aceite. El producto se usó directamente para la siguiente reacción.

IEN-EM; m/z: 524 (M+H)⁺.

15 3) {8-(2-Aminoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

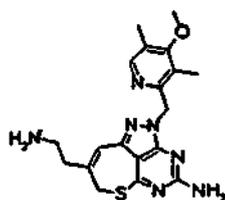


20 Una mezcla compuesta del {8-(2-azidoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (31 mg), trifenilfosfina (23 mg), tetrahidrofurano (0,9 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Una solución 0,2 N de hidróxido sódico (2,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (usado sílice NH, acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (17 mg) en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,53 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,63 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,52 (1H, s a), 8,18 (1H, s).

IEN-EM; m/z: 498 (M + H)⁺.

4) 8-(2-Aminoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



30 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una mezcla compuesta del {8-(2-aminoetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (17 mg) y

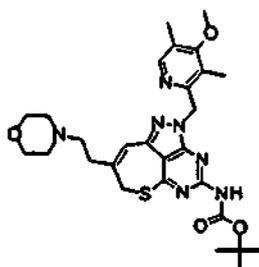
diclorometano (2 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó y una solución 0,2 N de hidróxido sódico se añadió al residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y después el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (cloroformo-metanol) para obtener un aceite. El aceite se disolvió en dioxano (0,5 ml), seguido de liofilización, obteniendo el compuesto del título (9,4 mg) en forma de un producto amorfo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,68 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,19 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM; m/z: 398 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 135)

1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-morfolin-4-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

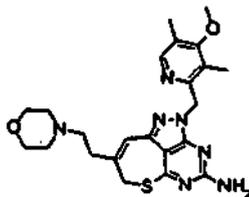


15 Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (5 μl) a una mezcla compuesta de {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (25 mg), diclorometano deshidratado (0,5 ml) y trietilamina (15 μl) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. Después de confirmar que el material de partida había desaparecido, el disolvente en la mezcla de reacción se evaporó por pulverización. Se añadieron dioxano (0,2 ml) y morfolina (44 μl) en forma de una
20 al residuo y la mezcla se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante seis horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución 0,5 N de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano-acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título (17 mg, 60%) en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,47-2,62 (8H, m), 3,70-3,73 (6H, m), 3,74 (3H, s), 5,62 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,46 (1H, s), 8,18 (1H, s).

25 IEN-EM m/z: 568 (M + H) $^+$

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-morfolin-4-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



30 El compuesto del título (11,6 mg, 68%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-morfolin-4-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (17 mg).

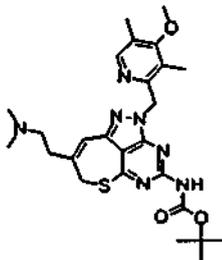
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,47-2,61 (8H, m), 3,70-3,73 (6H, m), 3,74 (3H, s), 5,16 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,60 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H) $^+$

35

(Ejemplo 136)

1) {8-[2-(Dimetilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

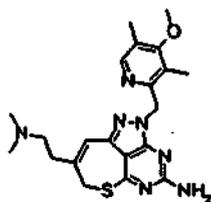


- 5 El compuesto del título (17 mg, 60%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (27 mg) y una solución 2 N de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,2 ml) en forma de una amina.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,51 (2H, s), 3,72-3,75 (5H, m), 5,62 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,46 (1H, s), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z: 526 (M + H)⁺

2) 8-[2-(Dimetilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



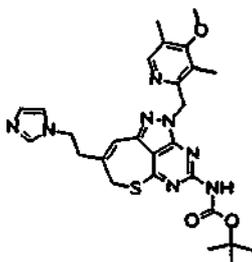
- 15 El compuesto del título (7,9 mg, 57%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (17 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,47-2,51 (4H, m), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,60 (1H, s), 8,19 (1H, s).

20 IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁴

(Ejemplo 137)

1) {8-[2-(1H-Imidazol-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

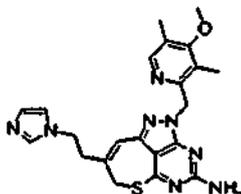


- 25 El compuesto del título (11 mg, 37%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (27 mg) e imidazol (37 mg) en forma de una amina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,80 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,67 (2H, s), 3,75 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 5,61 (2H, s), 6,58-6,58 (1H, m), 6,95 (1H, t, $J = 1,2$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 1,2$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,49-7,52 (1H, m), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z : 549 ($M + H$) $^+$

- 5 2) 8-[2-(1H-Imidazol-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



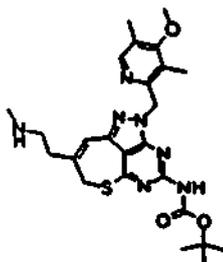
- 10 El compuesto del título (6,1 mg, 68%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (11 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,78 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,65 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,18 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,16 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 6,52 (1H, s), 6,95-6,96 (1H, m), 7,04-7,04 (1H, m), 7,51 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z : 449 ($M + H$) $^+$

(Ejemplo 138)

- 15 1) {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[2-(metilamino)etil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

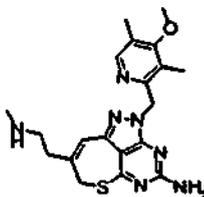


- 20 El compuesto del título (9 mg, 33%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxi)etil}-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (27 mg) y una solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano (0,2 ml) en forma de una amina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,62 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,50 (1H, s a), 8,18 (1H, s).

IEN-EM m/z : 512 ($M + H$) $^+$

- 25 2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[2-(metilamino)etil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



El compuesto del título (7,4 mg, 100%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[2-(metilamino)etil]-2,7-

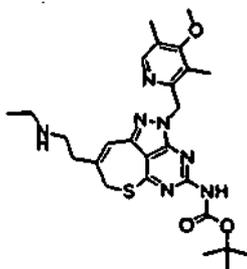
dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (9 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,53 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,69 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,16 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 412 (M + H)⁺

5 (Ejemplo 139)

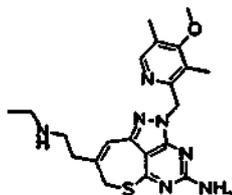
1) {8-[2-(etilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



10 El compuesto del título (17 mg, 56%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg) y una solución 2 N de etilamina en tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de una amina.

IEN-EM m/z: 526 (M+H)⁺

15 2) 8-[2-(Etilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



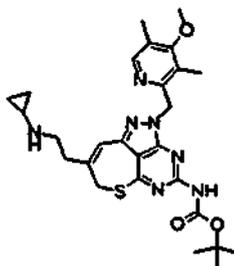
La síntesis se realizó por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(etilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (17 mg), seguido de trituración con éter dietílico, obteniendo el compuesto del título (4,4 mg, 31%) en forma de un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,26 (2H, s a), 5,48 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,46 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 426 (M + H)⁺

(Ejemplo 140)

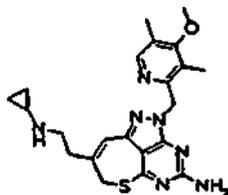
25 1) {8-[2-(Ciclopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato *terc*-butilo



El compuesto del título (16 mg, 51%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), ciclopropilamina (20 μ l) en forma de una amina y tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

5 IEN-EM m/z: 538 (M+H)⁺

2) 8-[2-(Ciclopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-amina



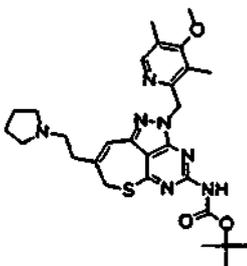
10 El compuesto del título (6,3 mg, 48%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(ciclopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo anterior (16 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,60-0,66 (2H, m), 0,69-0,74 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,32-2,38 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (2H, s), 3,75 (3H, s), 5,33 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,26 (1H, s a).

15 IEN-EM m/z: 438 (M + H)⁺

(Ejemplo 141)

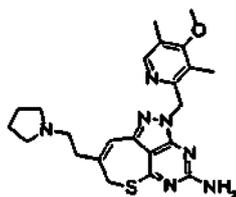
1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-pirrolidin-1-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo



20 El compuesto del título (11 mg, 34%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), pirrolidina (24 μ l) en forma de una amina y tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

IEN-EM m/z: 552 (M+H)⁺

25 2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-pirrolidin-1-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



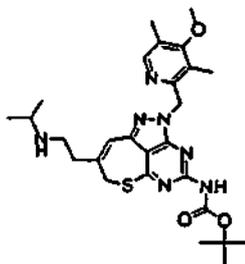
30 El compuesto del título (4,8 mg, 53%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-pirrolidin-1-iletíl)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo anterior (11 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,99-2,03 (4H, m), 2,22 (4H, s), 2,29 (3H, s), 2,73-2,79 (2H, m), 3,06-3,12 (6H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,19 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 6,59 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,47 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 452 (M + H) $^+$

(Ejemplo 142)

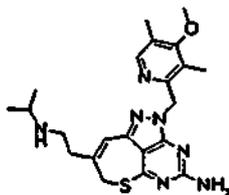
- 5 1) {8-[2-(Isopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



- 10 El compuesto del título (16 mg, 51%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 134 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), isopropilamina (25 μl) en forma de una amina y tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

IEN-EM m/z: 540 (M+H) $^+$

- 2) 8-[2-(Isopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



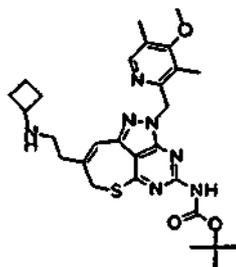
- 15 El compuesto del título (4,4 mg, 36%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(isopropilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (16 mg).

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,07 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,80-2,88 (3H, m), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,12 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 440 (M + H) $^+$

(Ejemplo 143)

- 1) {8-[2-(Ciclobutilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

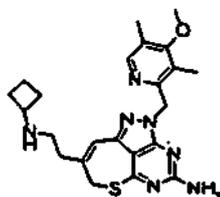


- 25 El compuesto del título (20 mg, 62%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 134 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), ciclobutilamina (25 μl) y

tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción.

IEN-EM m/z: 552 (M+H)⁺

2) 8-[2-(Ciclobutilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-amina



5

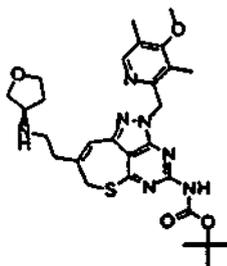
El compuesto del título (8,0 mg, 49%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(ciclobutilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (20 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,74-1,59 (4H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,15 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 452 (M + H)⁺

(Ejemplo 144)

1) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-{2-[(3R)-tetrahidrofurano-3-ilamino]etil}-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

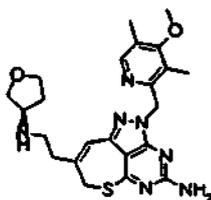


15

20 El compuesto del título (10 mg, 30%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), *p*-toluenosulfonato de (R)-3-aminotetrahidrofurano (91 mg), diisopropiletilamina (50 μl) en forma de amina y dimetilformamida deshidratada (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

IEN-EM m/z: 568 (M+H)⁺

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-{2-[(3R)-tetrahidrofurano-3-ilamino]etil}-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-amina



25 El compuesto del título (6,0 mg, 73%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el (2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-{2-[(3R)-tetrahidrofurano-3-ilamino]etil}-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (10 mg).

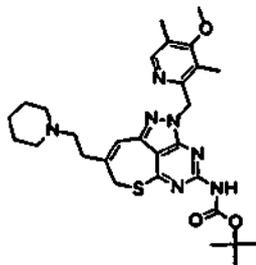
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,68-1,76 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,53 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,80-2,88 (2H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,57 (1H, dd, J = 8,9, 4,0 Hz), 3,70 (2H, d, J = 3,7 Hz), 3,74 (3H, s), 3,75-3,84 (2H, m),

3,87-3,93 (1H, m), 5,14 (2H, s a), 5,50 (2H, s), 6,62 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H)⁺

(Ejemplo 145)

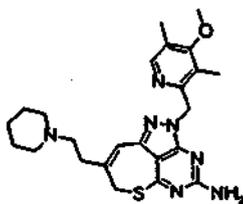
- 5 1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-piperidin-1-ilet)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



- 10 El compuesto del título (25 mg, 75%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), piperidina (29 μl) y tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción.

IEN-EM m/z: 566 (M+H)⁺

- 2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-piperidin-1-ilet)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



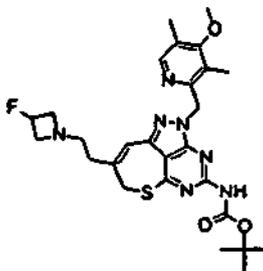
- 15 El compuesto del título (16,8 mg, 83%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-(2-piperidin-1-ilet)-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (25 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40-1,47 (2H, m), 1,56-1,62 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,39-2,46 (4H, m), 2,48-2,56 (4H, m), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 6,58 (1H, s), 8,19 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 466 (M + H)⁺

(Ejemplo 146)

- 1) {8-[2-(3-Fluoroazetidín-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

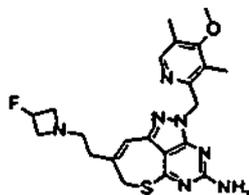


- 25 El compuesto del título (9 mg, 27%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-

tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (23 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (26 μ l) en forma de aminas y dimetilsulfóxido deshidratado (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

IEN-EM m/z: 556 (M+H)⁺

- 5 2) 8-[2-(3-Fluoroazetidín-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-amina



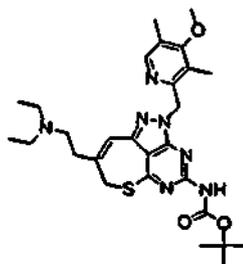
- 10 El compuesto del título (4,6 mg, 65%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo anterior (9 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,68 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,00-5,20 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,58 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 456 (M + H)⁺

(Ejemplo 147)

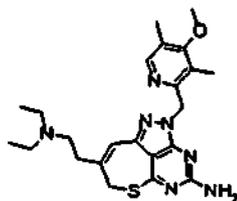
- 15 1) {8-[2-(Dietilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo



- 20 El compuesto del título (14 mg, 44%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxi)etil}-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), dietilamina (90 μ l) y tetrahidrofurano (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción.

IEN-EM m/z: 554 (M+H)⁺

- 2) 8-[2-(Dietilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-amina



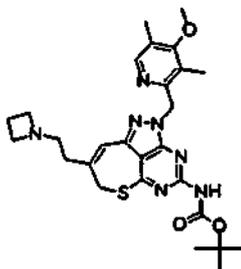
- 25 El compuesto del título (8,9 mg, 77%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-[2-(dietilamino)etil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabeno[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo anterior (14 mg).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,03 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,47 (2H, dd, J = 9,2, 6,2 Hz), 2,56 (4H, c, J = 7,2 Hz), 2,68 (2H, dd, J = 9,2, 6,2 Hz), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,58 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 454 (M + H)⁺

(Ejemplo 148)

1) {8-(2-Azetidin-1-iletíl)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



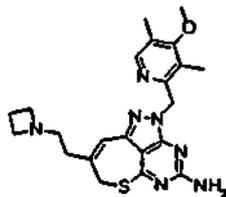
5

El compuesto del título (10 mg, 31%) se obtuvo en forma de un aceite mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 135 usando {8-(2-hidroxietyl)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo del Ejemplo 134 (29 mg), clorhidrato de azetidina (27 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (39 μ l) en forma de aminas y dimetilsulfóxido deshidratado (0,5 ml) en forma de un disolvente de reacción de aminación.

10

IEN-EM m/z: 538 (M+H)⁺

2) 8-(2-Azetidin-1-iletíl)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



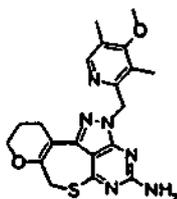
15 El compuesto del título (7,7 mg, 75%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 111 usando el {8-(2-azetidín-1-iletíl)-2-[(4-metloxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo anterior (10 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,03-2,10 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,20 (4H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,11 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,57 (1H, s), 8,19 (1H, s).

20 IEN-EM m/z: 438 (M + H)⁺

(Ejemplo 149)

2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,9,10,11-tetrahidro-2H-8-oxa-6-tia-1,2,3,5-tetraazadibenzo[cd,h]azulen-4-amina



25 Una mezcla compuesta de 4-di-(*terc*-butoxicarbonil)amino-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azuleno del Ejemplo 40 (40 mg), 1,3-dibromopropano (11 μ l), carbonato potásico (19 mg) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a

30

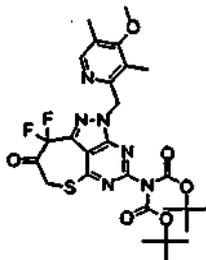
temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución saturada de bicarbonato sódico se puso en el residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (13,3 mg, 46%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,94 (2H, tt, J = 6,4, 5,0 Hz), 2,23 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,69 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,41 (2H, s a), 5,48 (2H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 411 (M + H)⁺

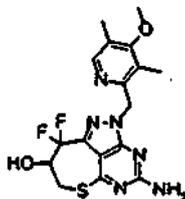
(Ejemplo 150)

- 10 1) {9,9-Difluoro-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzoc[d]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 15 Se añadió hidruro sódico al 60% (8 mg) a una mezcla compuesta de 4-di-(*terc*-butoxicarbonil)amino-2-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-ilmetil)-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzoc[d]azuleno del Ejemplo 40 (57 mg) y dimetilformamida deshidratada (1,5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después, una solución de N-fluorobencenosulfonimida (63 mg) en dimetilformamida deshidratada (0,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título en forma de un residuo (83 mg) se obtuvo en forma de un aceite. Aunque el producto contenía impurezas, se usó directamente en la siguiente reacción.

- 20 2) 4-Amino-9,9-difluoro-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzoc[d]azulen-8-ol



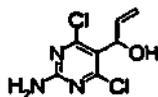
- 25 Se añadió borohidruro sódico (6 mg) a una mezcla compuesta del {9,9-difluoro-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-oxo-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzoc[d]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (41 mg) y metanol (2 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa obteniendo el compuesto del título (8,7 mg, 42% en total del Ejemplo 110) en forma de un sólido.

- 30 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,47 (2H, dd, J = 15,9, 7,6 Hz), 3,53 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,75 (3H, s), 4,59-4,66 (1H, m), 5,34 (2H, s a), 5,57 (2H, s), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 409 (M + H)⁺

(Ejemplo 151)

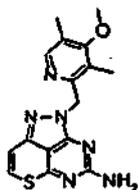
1) 1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol



5 Se suspendió 2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído (100 g) en tetrahidrofurano (4000 ml) y una solución 1 N de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (2200 g) se añadió gota a gota en refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante dos horas. Se añadió (2000 ml) a la solución de reacción y la solución se hizo ácida con una solución 1 N de ácido clorhídrico (2500 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, seguido de concentración. Se añadió metanol al residuo resultante, seguido de agitación durante una hora. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (50 g, 49%) en forma de un sólido.

IEN-EM m/z: 220 (M+H)⁺.

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



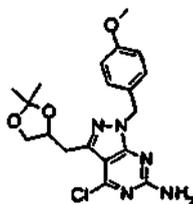
15 El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1-7), Ejemplo 32, Ejemplo 35 y Ejemplo 36 para el 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol anterior.

IEN-EM m/z: 341 (M+H)⁺.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,22 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,45 (2H, s), 5,15 (2H, s a), 3,74 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,23 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 152)

1) 4-Cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

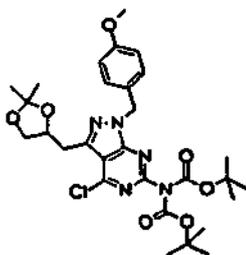


25 Una solución de trietilamina (29,1 ml) en diclorometano (100 ml) se añadió a una mezcla compuesta de 1-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)etan-1-ona (16 g), clorhidrato de (4-metoxibencil)-hidrazina (14,1 g) y diclorometano (400 ml) en refrigeración en un baño de hielo durante 15 minutos. Después de agitar en refrigeración en un baño de hielo durante 1,5 horas, una solución 0,2 N de ácido clorhídrico (1000 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con diclorometano (400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) obteniendo el compuesto del título (16,5 g, 78%) en forma de un sólido.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (4H, s), 1,43 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 14,6, 8,2 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 8,3, 6,6 Hz), 3,77 (3H, s), 4,07 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 4,54-4,61 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).

35 IEN-EM m/z: 404 (M + H)⁺.

2) {4-Cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

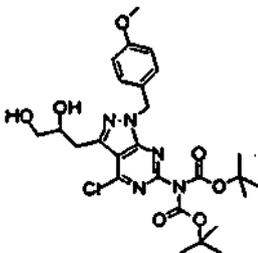


5 Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (500 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (53,5 g) a una mezcla compuesta de la 4-cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina anterior (16,5 g) y tetrahidrofurano (400 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (22 g, 89%) en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,45 (18H, s), 3,25 (1H, dd, J = 15,1, 7,1 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 15,1, 5,0 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,12 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,58-4,66 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,51 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,81 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,8 Hz).

IEN-EM m/z: 604 (M + H)⁺.

3) {4-Cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

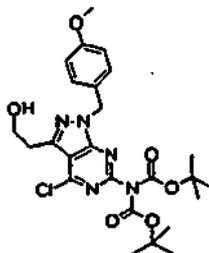


15 El {4-cloro-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (22 g) se disolvió en metanol (400 ml). Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (10 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió agua (100 ml) al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (19,5 g, 95%) en forma de un producto amorfo.

20

IEN-EM m/z: 564 (M+H)⁺.

4) {4-Cloro-3-(2-hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

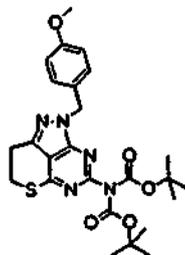


25 Se añadió peryodato sódico (19 g) a una mezcla compuesta del {4-cloro-3-(2,3-dihidroxiopropil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (10 g), tetrahidrofurano (100 ml), metanol (100 ml) y agua (100 ml) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se separó con agua (600 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó

5 con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (200 ml) al residuo resultante. Se añadió borohidruro sódico (1000 mg) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió agua (400 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo (300 ml). Después, las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y el disolvente se evaporó, obteniendo el compuesto del título (8,5 g, 90%) en forma de un aceite.

IEN-EM m/z: 534 (M+H)⁺.

5) {2-(4-Metoxibencil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

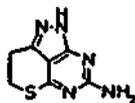


10 El {4-cloro-3-(2-hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (8,5 g) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió trietilamina (4,5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,9 ml) en refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y acetato de etilo, y se lavó con agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se añadió bisulfito sódico monohidrato (1,5 g) en refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió carbonato potásico (3,3 g) a la mezcla de reacción, seguido agitación adicional durante 16 horas. Se añadió agua (1000 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la extracción dos veces con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano), obteniendo el compuesto del título (6,0 g, 74%) en forma de un aceite.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (18H, s), 3,23 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,77 (3H, s), 5,44 (2H, s), 6,82-6,84 (2H, m), 7,28-7,31 (2H, m).

20 IEN-EM m/z: 514 (M + H)⁺.

6) 7,8-Dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



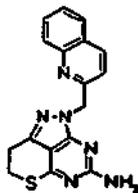
30 Se añadieron anisol (2,5 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) al {2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo anterior (6,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se agitó at 55 °C durante seis horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante, seguido de agitación. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo, obteniendo el compuesto del título (1,75 g, 78%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,06 (2H, s), 3,52 (2H, s).

IEN-EM m/z: 194 (M + H)⁺.

35

7) 2-(Quinolin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



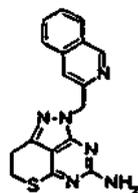
5 Una mezcla compuesta del clorhidrato de 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina (30 mg), 2-(clorometil)quinolina anterior (51 mg), carbonato potásico (98 mg) y dimetilformamida (1 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. El material insoluble se separó por filtración y después el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía líquida de fase inversa (acetoniitrilo-ácido fórmico) obteniendo el compuesto del título (19 mg, 35%) en forma de un producto amorfo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,15 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,44 (2H, s), 5,68 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,69-7,78 (2H, m), 8,11-8,07 (2H, m).

10 IEN-EM m/z: 335 (M + H)⁺.

(Ejemplo 153)

2-(Isoquinolin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



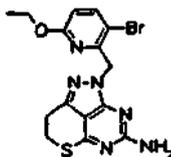
15 El compuesto del título (19 mg, 35%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (30 mg) y clorhidrato de 2-(clorometil)isoquinolina (49 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,16 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,42 (2H, s), 5,65 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,23 (1H, s).

IEN-EM m/z: 335 (M + H)⁺.

20 (Ejemplo 154)

2-[(3-Bromo-6-etoxipiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



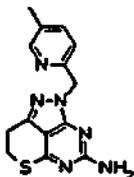
25 El compuesto del título (2 mg, 4%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y bromhidrato de 3-bromo-2-bromo-6-etoxipiridina (59 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,19-3,13 (1H, m), 3,48-3,45 (1H, m), 3,79 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,00 (1H, s a), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,67 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz).

IEN-EM m/z: 407 (M + H)⁺.

(Ejemplo 155)

2-[(5-Metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



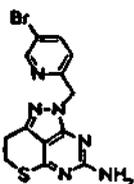
- 5 El compuesto del título (5 mg, 14%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-5-metilpiridina (38 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,47 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, s).

IEN-EM m/z: 299 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 156)

2-[(5-Bromopiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



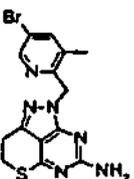
- 15 El compuesto del título (8 mg, 16%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-5-bromopiridina (38 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,15 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,20 (2H, s), 5,45 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz).

IEN-EM m/z: 363 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 157)

20 2-[(5-Bromo-3-metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



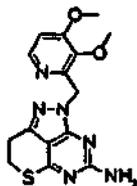
- 25 El compuesto del título (4 mg, 8%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y 2-clorometil-3-metil-5-bromopiridina (40 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,44 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,23 (2H, s), 5,43 (2H, s), 7,63 (1H, s), 8,45 (1H, s).

IEN-EM m/z: 377 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 158)

2-[(3,4-Dimetoxipiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



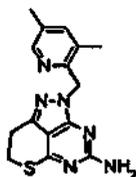
5 El compuesto del título (4 mg, 9%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-3,4-dimetoxipiridina (35 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,51 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 5,4 Hz).

IEN-EM m/z: 345 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 160)

2-[(3,5-Dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina

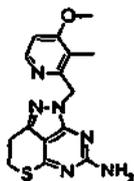


15 El compuesto del título (5 mg, 12%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-piridina (50 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,42 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,15-5,10 (2H, m), 5,45 (2H, s), 7,18 (1H, s), 8,24 (1H, s).

IEN-EM m/z: 313 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 164) 2-[(4-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



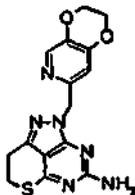
20 El compuesto del título (5 mg, 12%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-4-metoxi-3-metil-piridina (45 mg).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,86 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,71 (1Hd, J = 5,6 Hz), 8,30 (1Hd, J = 5,6 Hz).

IEN-EM m/z: 329 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 172)

2-(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



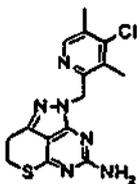
- 5 El compuesto del título (2 mg, 5,7%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (20 mg) y 6-clorometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (39 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,15 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,29-4,25 (4H, m), 5,32 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 343 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 175)

2-[(4-Cloro-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



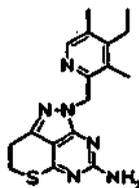
- 15 El compuesto del título (5,1 mg, 11%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridina (44 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,32 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,20 (2H, s a), 5,49 (2H, s), 8,25 (1H, s).

IEN-EM m/z: 347 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 176)

20 2-[(4-Etil-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



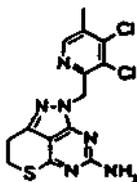
- 25 El compuesto del título (9,1 mg, 21%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-4-etil-3,5-dimetilpiridina obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (51 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,25 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,65 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,34 (2H, s), 5,47 (2H, s), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 341 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 177)

2-[(3,4-Dicloro-5-metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



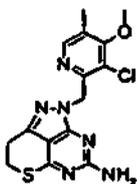
5 El compuesto del título (8,0 mg, 17%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-3,4-dicloro-5-metilpiridina obtenido el Ejemplo de Referencia 2 (57 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,61 (2H, s), 8,25 (1H, s).

IEN-EM m/z: 367 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 178)

2-[(3-Cloro-4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



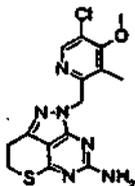
15 El compuesto del título (16 mg, 34%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-3-cloro-4-metoxi-5-metilpiridina obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (56 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,90 (3H, s), 5,26 (2H, s), 5,58 (2H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 363 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 179)

20 2-[(5-Cloro-4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina



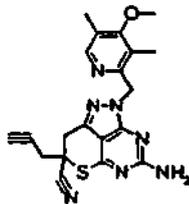
El compuesto del título (16 mg, 34%) se obtuvo en forma de un producto amorfo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152-7) usando 7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-4-amina del Ejemplo 152-6) (25 mg) y clorhidrato de 2-clorometil-5-cloro-4-metoxi-3-metilpiridina obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (56 mg).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,44 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,89 (3H, s), 5,19 (2H, s), 5,44 (2H, s), 8,35 (1H, s).

IEN-EM m/z: 363 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 180)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carbonitrilo



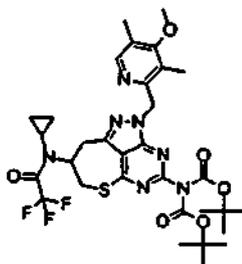
- 5 Se disolvió 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carbonitrilo del Ejemplo 4 (50 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). Una solución 2 N de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (0,050 ml) se añadió a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después, se añadió bromuro de propargilo (0,015 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. A la solución de reacción se le añadió agua y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de fase inversa. El sólido resultante se disolvió en una solución al 50% de ácido trifluoroacético en diclorometano (1 ml), seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con etanol. El sólido resultante se lavó con éter, obteniendo el compuesto del título (2 mg, 99%) en forma de un sólido.

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,34 (1H, dd, $J = 16,6, 8,5$ Hz), 3,44 (1H, dd, $J = 16,6, 4,6$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,49 (1H, dd, $J = 8,5, 4,6$ Hz), 5,20 (2H, s), 5,45 (2H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,20 (1H, s).

IEN-EM; m/z : 406 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

(Ejemplo 181)

- 20 1) {8-[Ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

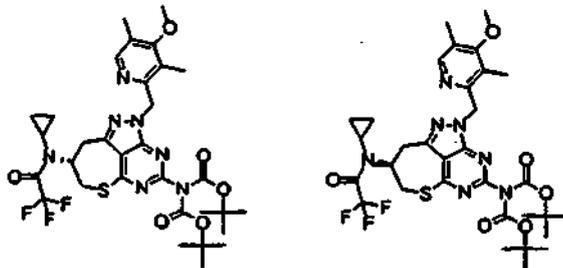


- 25 Una solución que contenía anhídrido trifluoroacético (1,55 g) en diclorometano (30 ml) se añadió a una mezcla compuesta de 8-(ciclopropilamino)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo del Ejemplo 60 (3,0 g) y diclorometano (60 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano; 1: 1, v/v) obteniendo el compuesto del título (2,9 g, 84%) en forma de un sólido incoloro.

- 30 IEN-EM; m/z : 708 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

2) {8-(S)-[Ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

{8-(R)-[Ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

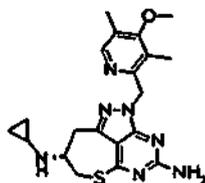


5

Se disolvió {8-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 g) en etanol (20 ml) y se resolvió ópticamente mediante una columna AD de 50 x 500 mm (etanol al 15%/n-hexano, 50,0 ml/min). Esta operación se repitió tres veces para obtener {8-(S)-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (TR = 70 min) (1,3 g, 43%) y {8-(R)-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (TR = 130 min) (1,0 g, 33%).

10

3) N⁸-(S)-Ciclopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



15

Se disolvió {8-(S)-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (400 mg) en ácido clorhídrico-metanol (50 ml). La atmósfera interna se reemplazó con nitrógeno, seguido de cerrado hermético. La solución de reacción se agitó a 65 °C durante dos días. La solución de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se separó con 30 ml de una solución 0,5 N de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice NH (cloroformo) obteniendo el compuesto del título (150 mg, 65%) en forma de un producto amorfo.

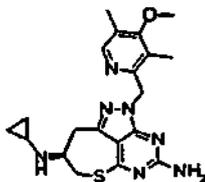
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,37-0,48 (4H, m), 2,22 (4H, s), 2,26 (3H, s), 3,16-3,32 (4H, m), 3,58-3,60 (1H, m a), 3,73 (3H, s), 5,02 (2H, s), 5,45 (2H, s), 8,19 (1H, s).

25

(Ejemplo 182)

N⁸-(R)-Ciclopropil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4,8-diamina



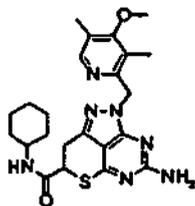
El compuesto del título (150 mg, 57%) se obtuvo en forma de un producto amorfo mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 181 a partir de {8-(R)-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7,8,9-tetrahidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (450 mg).

30

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,35-0,51 (4H, m), 2,19 (4H, s), 2,27 (3H, s), 3,15-3,32 (4H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,45 (2H, s), 8,19 (1H, s).

(Ejemplo 183)

- 5 4-Amino-N-ciclohexil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



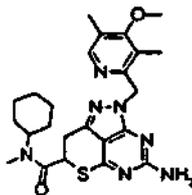
El compuesto del título (6 mg, 10%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg) y ciclohexilamina (0,030 ml).

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,11-1,17 (2H, m), 1,30-1,37 (2H, m), 1,55-1,69 (6H, m), 2,26 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,27 (1H, dd, J = 16,7, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 16,7, 7,7 Hz), 3,69-3,70 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,34 (1H, dd, J = 7,7, 4,3 Hz), 5,47 (2H, d, J = 3,5 Hz), 6,62 (1H, s a), 8,22 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 184)

- 15 4-Amino-N-ciclohexil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-metil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



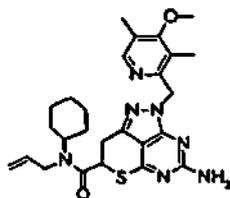
- 20 El compuesto del título (6 mg, 10%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg) y N-metilciclohexilamina (0,030 ml).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,07-1,81 (10H, m), 2,19-2,22 (6H, m), 2,27-2,28 (3H, m), 2,59-2,60 (3H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,67-3,69 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,65-4,72 (1H, m), 5,32 (2H, s), 5,42-5,44 (2H, m a), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 482 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 185)

- 25 N-Alil-4-amino-N-ciclohexil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



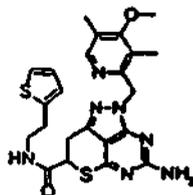
- 30 El compuesto del título (3 mg, 5%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg) y N-alilciclohexilamina (0,038 ml).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07-2,06 (10H, m), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,11-3,19 (1H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,77-3,77 (3H, ms a), 3,90-4,04 (2Hm), 4,41 (1H, s a), 4,53 (1H, dd, J = 10,7, 3,9 Hz), 4,74-4,75 (1H, m), 5,08-5,18 (2H, m), 5,28 (2H, s), 5,48-5,49 (2H, m), 5,80 (1H, s a), 8,25 (1H, s).

IEN-EM m/z: 508 (M + H)⁺.

5 (Ejemplo 186)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



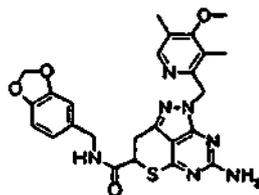
10 El compuesto del título (10 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (40 mg) y 2-(2-tienil)etanamina (0,024 ml).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,91-2,94 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 16,7, 4,8 Hz), 3,40 (1H, dd, J = 13,3, 6,2 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 13,3, 6,2 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,2 Hz), 3,75 (3H, s), 4,26-4,28 (1H, m), 5,31 (1H, s a), 5,46 (2H, d, J = 3,4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,71 (1H, s a), 6,86 (1H, dd, J = 5,1, 3,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 496 (M + H)⁺.

(Ejemplo 187)

4-Amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



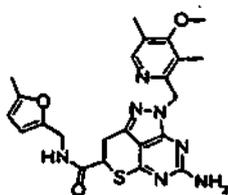
20 El compuesto del título (20 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina (0,038 ml).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,10-3,25 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,18-4,20 (2H, m), 4,59 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 5,31 (2H, s), 5,97 (2H, s), 6,69-6,71 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,8 Hz).

IEN-EM m/z: 520 (M + H)⁺.

(Ejemplo 188)

30 4-Amino-N-(5-metilfuran-2-ilmetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

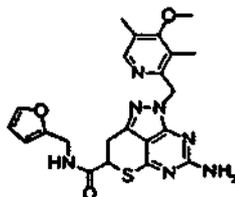


El compuesto del título (20 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenafilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1-(5-metil-2-furil)metanamina (29 mg).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,14-3,22 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,20-4,23 (2H, m), 4,56 (1H, dd, J = 9,1, 4,4 Hz), 5,30 (2H, s), 5,97-5,97 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,93 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,74 (1H, t, J = 5,5 Hz) IEN-EM m/z: 480 (M + H)⁺.

(Ejemplo 189)

4-Amino-N-(2-furilmetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-cenaftilen-7-carboxamida



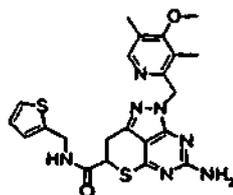
10

El compuesto del título (20 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenafilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1-(2-furil)metanamina (25 mg).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,10-3,18 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,27-4,29 (2H, m), 4,57 (1H, dd, J = 9,1, 4,4 Hz), 5,30 (2H, s), 6,23 (1H, dd, J = 3,2, 0,7 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 3,2, 2,0 Hz), 6,94 (2H, s), 7,57-7,57 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,79 (1H, t, J = 5,5 Hz) IEN-EM m/z: 466 (M + H)⁺.

(Ejemplo 190)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(2-tienilmetil)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-cenaftilen-7-carboxamida



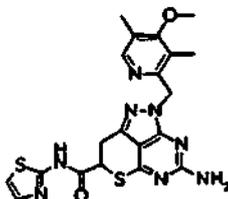
20

El compuesto del título (20 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenafilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1-(2-tienil)metanamina (29 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,16 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,44-4,46 (2H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,9, 4,5 Hz), 5,31 (2H, s), 6,94-6,95 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,07 (1H, s), 8,94 (1H, t, J = 5,5 Hz) IEN-EM m/z: 482 (M + H)⁺.

(Ejemplo 191)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-cenaftilen-7-carboxamida



30

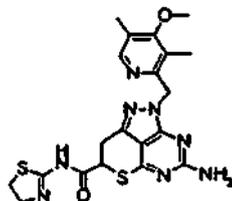
El compuesto del título (20 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo

12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1,3-tiazol-2-amina (26 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,28-3,36 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,79 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,34 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,23 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,10 (1H, s) IEN-EM m/z: 469 (M + H)⁺.

5 (Ejemplo 192)

4-Amino-N-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

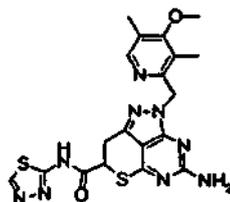


10 El compuesto del título (16 mg, 26%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amina (36 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,08 (1H, dd, J = 16,8, 9,4 Hz), 3,22-3,27 (3H, m), 3,62 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,68 (1H, dd, J = 9,4, 4,4 Hz), 5,31 (2H, s), 6,90 (2H, s), 8,09 (1H, s) IEN-EM m/z: 471 (M + H)⁺.

(Ejemplo 193)

15 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

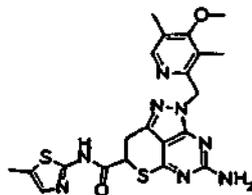


20 El compuesto del título (25 mg, 41%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1,3,4-tiadiazol-2-amina (26 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,28-3,31 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,81 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,34 (2H, s), 6,99 (2H, s), 8,10 (1H, s), 9,16 (1H, s) IEN-EM m/z: 470 (M + H)⁺.

(Ejemplo 194)

25 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida

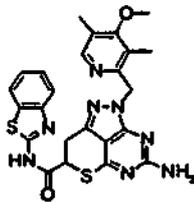


El compuesto del título (20 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-metil-1,3-tiazol-2-amina (30 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,24 (2H, dd, J = 16,8, 7,0 Hz), 3,72 (3H, s), 4,76 (1H, dd, J = 7,0, 4,7 Hz), 5,33 (2H, s), 6,99 (2H, s), 7,15 (1H, s), 8,10 (1H, s) IEN-EM m/z: 483 (M + H)⁺.

(Ejemplo 195)

4-Amino-N-1,3-benzotiazol-2-il-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



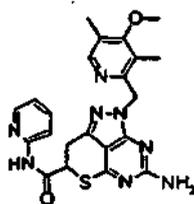
5 El compuesto del título (20 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y benzotiazol-2-amina (24 mg).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,19 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,35-3,38 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,84 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,35 (2H, s), 6,96 (2H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,28 (1H, s).

IEN-EM m/z: 519 (M + H)⁺.

(Ejemplo 196)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-piridin-2-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



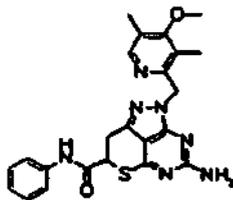
15 El compuesto del título (15 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 3-aminopiridina (24 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J = 16,7, 4,4 Hz), 3,69-3,73 (4H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 5,45 (4H, s), 7,05 (1H, dd, J = 7,4, 4,9 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,23 (1H, s).

IEN-EM m/z: 463 (M + H)⁺.

(Ejemplo 197)

25 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-fenil-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



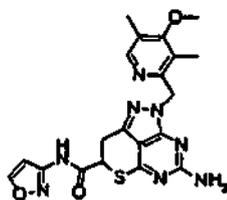
El compuesto del título (15 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y anilina (0,025 ml).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J = 16,7, 4,2 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 16,7, 8,8 Hz), 3,76 (3

H, s), 4,58 (1H, dd, J = 8,8, 4,2 Hz), 5,43 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 8,12 (1H, s) IEN-EM m/z: 462 (M + H)⁺.

(Ejemplo 198)

- 5 4-Amino-N-isoxazol-3-il-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaa-cenaftilen-7-carboxamida

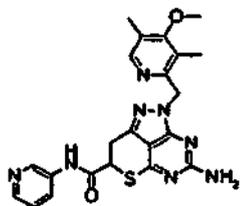


El compuesto del título (10 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1,2-oxazol-3-amina (0,019 ml).

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,34 (1H, dd, J = 16,2, 4,6 Hz), 3,74-3,78 (4H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,27 (2H, s), 5,45 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,99 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,60 (1H, s) IEN-EM m/z: 453 (M + H)⁺.

(Ejemplo 199)

- 15 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-piridin-3-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaa-cenaftilen-7-carboxamida



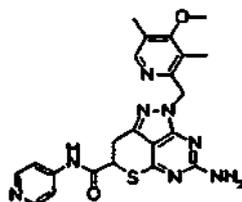
El compuesto del título (10 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 3-aminopiridina (24 mg).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,37-3,38 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 16,5, 8,9 Hz), 3,77 (3H, s), 4,62 (1H, dd, J = 8,9, 4,2 Hz), 5,44 (2H, s), 7,29-7,32 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,56 (1H, s).

IEN-EM m/z: 463 (M + H)⁺.

(Ejemplo 200)

- 25 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-piridin-4-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaa-cenaftilen-7-carboxamida



El compuesto del título (15 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 4-aminopiridina (24 mg).

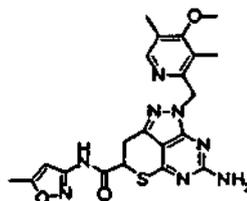
30

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 2,29 (3H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,34 (1H, dd, $J = 16,7,4,2$ Hz), 3,53 (1H, dd, $J = 16,7, 8,8$ Hz), 3,77 (3H, s), 4,59 (1H, dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz), 5,44 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,56 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,12 (1H, s), 8,43 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

IEN-EM m/z : 463 ($M + H$) $^+$.

5 (Ejemplo 201)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(5-metilisoxazol-3-il)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



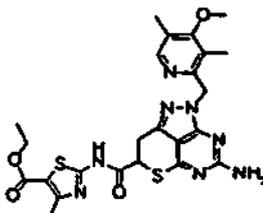
10 El compuesto del título (8 mg, 13%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-metil-1,2-oxazol-3-amina (25 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,38-2,41 (9H, m), 3,13 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,70 (1H, s), 5,63 (2H, s), 6,61 (1H, s), 8,48 (1H, s).

IEN-EM m/z : 467 ($M + H$) $^+$.

15 (Ejemplo 202)

2-[(4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftil-en-7-il)carbonil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



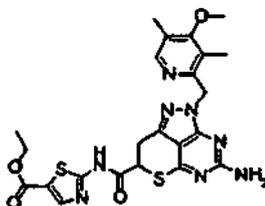
20 El compuesto del título (20 mg, 32%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y éster etílico del ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (48 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,38 (1H, dd, $J = 16,7, 4,4$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 16,7, 7,4$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,29 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,65 (1H, dd, $J = 7,4, 4,4$ Hz), 5,50 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,25 (1H, s).

25 IEN-EM m/z : 555 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 203)

2-[(4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftil-en-7-il)carbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



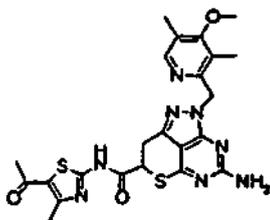
El compuesto del título (20 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y éster etílico del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico (45 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,25 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,36-3,41 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J = 16,8, 7,5 Hz), 3,77 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,5 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 7,5, 4,4 Hz), 5,45 (2H, s), 7,82 (1H, s), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 541 (M + H)⁺.

(Ejemplo 204)

N-(5-Acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



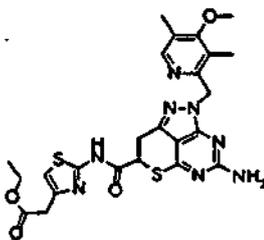
10 El compuesto del título (20 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 1-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)etanona (40 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,30 (6H, s), 2,49 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,37-3,40 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 16,7, 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 4,68 (1H, dd, J = 7,4, 4,4 Hz), 5,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, s).

IEN-EM m/z: 525 (M + H)⁺.

(Ejemplo 205)

{2-[(4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftil-en-7-il)carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo



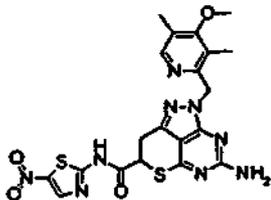
20 El compuesto del título (20 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y éster etílico del ácido (2-aminotiazol-4-il)acético (48 mg).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,30 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,37 (1H, dd, J = 16,7, 4,5 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 16,7, 7,7 Hz), 3,69 (2H, s), 3,88 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 7,7, 4,5 Hz), 5,54 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,82 (1H, s), 8,32 (1H, s).

IEN-EM m/z: 555 (M + H)⁺.

(Ejemplo 206)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



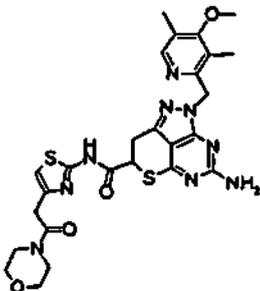
- 5 El compuesto del título (20 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-nitrotiazol-2-amina (38 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,27 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,37 (1H, dd, J = 16,7, 4,5 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 16,7, 7,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,68 (1H, dd, J = 7,1, 4,5 Hz), 5,47 (2H, s), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 514 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 207)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



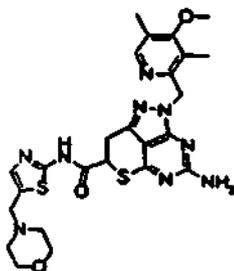
- 15 El compuesto del título (30 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-morfolin-4-il-etanona (59 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,38-3,39 (1H, m), 3,56-3,62 (9H, m), 3,77 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 5,43 (2H, d, J = 2,0 Hz), 6,77 (1H, s), 8,13 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 596 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 208)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



- 25 El compuesto del título (20 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo

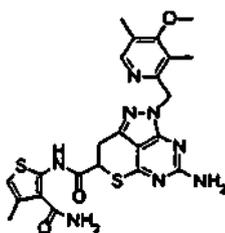
12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina (52 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, s), 3,38 (1H, d, J = 3,9 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 16,5, 7,7 Hz), 3,70 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,77 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J = 7,7, 4,5 Hz), 5,44 (2H, d, J = 2,7 Hz), 7,22 (1H, s), 8,14 (1H, s).

IEN-EM m/z: 568 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 209)

4-Amino-N-(3-carbamoil-4-metil-2-tienil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



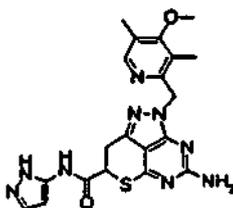
El compuesto del título (10 mg, 15%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 2-amino-4-metil-tiofen-3-carboxamida (40 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,35-3,40 (1H, m), 3,67 (1H, dd, J = 16,6, 6,3 Hz), 3,77 (3H, s), 4,67 (1Hdd, J = 6,3, 4,6 Hz), 5,42 (2H, d, J = 3,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,49 (2H, s), 8,14 (1H, s a).

IEN-EM m/z: 525 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 210)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-1H-pirazol-5-il-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



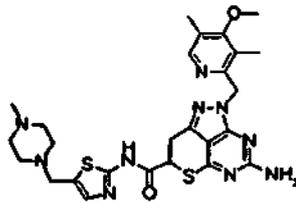
El compuesto del título (8 mg, 14%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-aminopirazol (22 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,40-3,45 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,44 (2H, s), 5,55 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,98 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,16 (1H, s).

IEN-EM m/z: 452 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 211)

4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il}-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



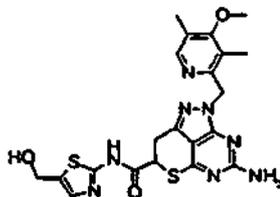
- 5 El compuesto del título (20 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y 5-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-amina (55 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,25 (4H, s a), 2,28 (6H, s), 2,48 (8H, s a), 3,37 (1H, dd, J = 16,8, 4,4 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 16,8, 8,1 Hz), 3,66 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J = 8,1, 4,4 Hz), 5,44 (2H, d, J = 2,9 Hz), 7,22 (1H, s), 8,15 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 581 (M + H)⁺.

(Ejemplo 212)

4-Amino-N-[5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxamida



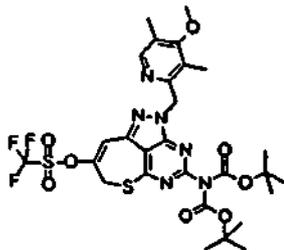
- 15 El compuesto del título (15 mg, 23%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 usando ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-7,8-dihidro-2H-6-tia-1,2,3,5-tetraazaacenaftilen-7-carboxílico del Ejemplo 8 (50 mg) y (2-amino-1,3-tiazol-5-il)-metanol (34 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,27-3,29 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,78-4,79 (1H, m), 5,34 (2H, s), 5,38 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,98 (2H, s), 7,31 (1H, s), 8,10 (1H, s).

- 20 IEN-EM m/z: 499 (M + H)⁺.

(Ejemplo 213)

1) Trifluorometanosulfonato de 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ilo

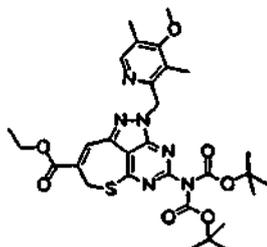


- 25 Se disolvió 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,9-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ona (300 mg) en diclorometano deshidratado (5 ml) en refrigeración en un baño de hielo, seguido de la adición de trietilamina (146 μl). Después, se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (106 μl) y la mezcla se agitó a 0 °C durante tres horas. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por
- 30

cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (255 mg, 69%).

IEN-EM m/z: 703 (M+H)⁺.

- 5 2) 4-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxilato de etilo

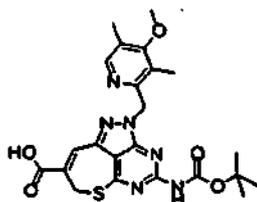


- 10 Se disolvió trifluorometanosulfonato de 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ilo (25 mg) en etanol (2 ml). Se añadieron trietilamina (6 μ l) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera e monóxido de carbono a 40 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (14 mg, 62%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,44 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,18 (2H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,15 Hz), 5,73 (2H, s), 8,02 (1H, s), 8,15 (1H, s).

- 15 IEN-EM m/z: 627 (M + H)⁺.

3) Ácido 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocd]azulen-8-carboxílico



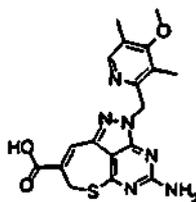
- 20 Se disolvió 4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxilato de etilo (0,92 g) en metanol (10 ml) en refrigeración en un baño de hielo. Una solución 1 N de hidróxido sódico (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 16 horas mientras se dejaba volver gradualmente a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico y después el disolvente se concentró. El residuo resultante se diluyó con cloroformo y se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se recrystalizó en hexano y acetato de etilo, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (0,68 g, 91%).

RMN ¹H (CD₃OD) δ 1,54 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,18 (2H, s), 5,78 (2H, s), 7,81 (1H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 499 (M + H)⁺.

- 30

4) Ácido 4-amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-carboxílico



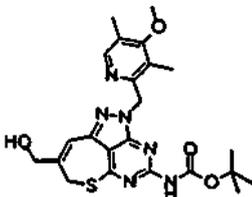
5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (15 mg, 63%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-carboxílico (30 mg).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,09 (2H, s), 5,50 (2H, s), 7,05 (2H, s a), 7,61 (1H, s), 8,05 (1H, s).

IEN-EM m/z: 399 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 214)

1) {8-(Hidroximetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo

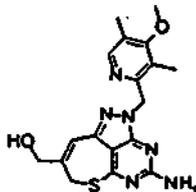


15 Se disolvió ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-carboxílico (50 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (ml) en refrigeración en un baño de hielo. Se añadieron N-metilmorfolina (13 μl) y cloroformiato de etilo (12 μl), seguido de agitación durante dos horas. Posteriormente, se añadieron borohidruro sódico (12 mg) y metanol (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante tres horas mientras se dejaba volver gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 20 10% de ácido cítrico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (35 mg, 72%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,32-4,35 (2H, m), 5,64 (2H, s), 6,85 (1H, t, J = 1,38 Hz), 7,43 (1H, s), 8,17 (1H, s).

25 IEN-EM m/z: 485 (M + H) $^+$.

2) {4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenz[cd]azulen-8-il}metanol



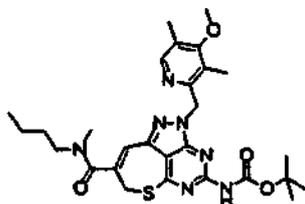
30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (15 mg, 54%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-(hidroximetil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benz[cd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo (35 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 1,38 Hz), 5,19 (2H, s a), 5,51 (2H, s), 6,78-6,79 (1H, m), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 385 (M + H)⁺.

(Ejemplo 215)

1) {8-[Butil(metil)carbamoil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

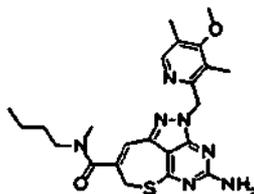


5

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (54 mg, 95%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxílico (50 mg) y *n*-metil-*n*-butilamina (23 μ l).

IEN-EM m/z: 568 (M+H)⁺.

10 2) 4-Amino-*N*-butil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-*N*-metil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxamida



15

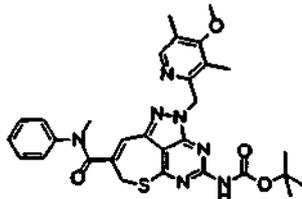
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (22 mg, 50%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-[butil(metil)carbamoil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato *terc*-butilo (54 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,89-0,96 (3H, m), 1,26-1,36 (2H, m), 1,54-1,61 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,06 (3H, s a), 3,47 (2H, t, J = 7,57 Hz), 3,75 (3H, s), 3,94 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,54 (2H, s), 6,89 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 468 (M + H)⁺.

(Ejemplo 216)

20 1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[metil(fenil)carbamoil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



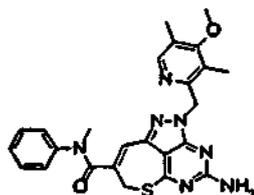
25

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (63 mg, 59%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxílico (50 mg) y *N*-metilanilina (21 μ l).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,51 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,79 (2H, s), 5,59 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,16-7,24 (3H, m), 7,32-7,39 (3H, m), 8,15 (1H, s).

IEN-EM m/z: 588 (M + H)⁺.

2) 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-metil-N-fenil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxamida



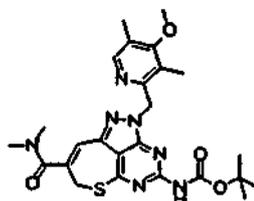
5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (23 mg, 44%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-[metil(fenil)carbamoil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo (63 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,77 (2H, s), 5,15 (2H, s a), 5,48 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,16-7,24 (3H, m), 7,34 (2H, t, J = 7,79 Hz), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 488 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 217)

1) {8-(Dimetilcarbamoil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo

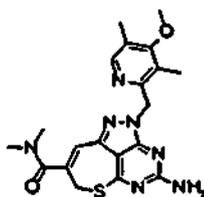


15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (53 mg, cuant.) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxílico (50 mg) y clorhidrato dimetilamina (16 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,10 (6H, s a), 3,75 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,46 (1H, s), 8,17 (1H, s).

IEN-EM m/z: 526 (M + H) $^+$.

20 2) 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N,N-dimetil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-8-carboxamida



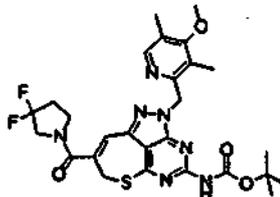
25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (17 mg, 40%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-(dimetilcarbamoil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}carbamato de *tert*-butilo (53 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,10 (6H, s a), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,54 (2H, s), 6,92 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 426 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 218)

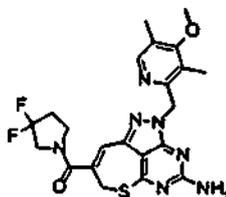
1) {8-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo



- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (60 mg, cuant.) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd azulen-8-carboxílico (50 mg) clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (29 mg). RMN H (CDCl₃) δ: 1,54-1,57 (9H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,37-2,44 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,88 Hz), 3,94 (2H, t, J = 12,61 Hz), 4,02 (2H, s), 5,67 (2H, s), 7,10 (1H, s), 7,46 (1H, s), 8,18 (1H, s).

10 IEN-EM m/z: 588 (M + H)⁺.

2) 8-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd azulen-4-amina



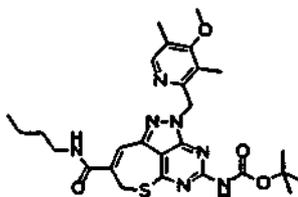
- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (23 mg, 46%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo (60 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,17 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,38-2,47 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (4H, s), 3,78-3,88 (2H, m), 3,81 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (2H, s a), 8,06 (1H, s).

IEN-EM m/z: 488 (M + H)⁺.

(Ejemplo 219)

1) {8-(Butilcarbamoil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

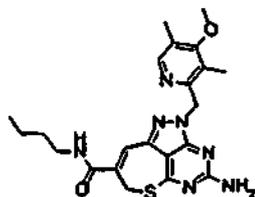


- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (53 mg, 95%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd azulen-8-carboxílico (50 mg) y n-butilamina (20 μl).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,35-1,44 (3H, m), 1,50-1,56 (17H, m), 2,22 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,37 (3H, dd, J = 12,61, 7,11 Hz), 3,75 (3H, s), 4,14 (2H, s), 5,67 (2H, s), 5,96 (2H, s a), 7,29 (1H, s), 7,45 (1H, s), 8,18 (1H, s).

30 IEN-EM m/z: 554 (M + H)⁺.

2) 4-Amino-N-butil-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulene-8-carboxamida



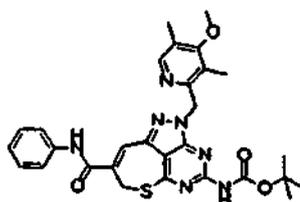
5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (27 mg, 62%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-(butilcarbamoil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo (53 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,25-1,34 (2H, m), 1,42-1,49 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,17 (2H, c, J = 6,42 Hz), 3,72 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,02 (2H, s a), 7,39 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,50 Hz).

10 IEN-EM m/z: 454 (M + H)⁺.

(Ejemplo 220)

1) {8-(Anilino-carbonil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo

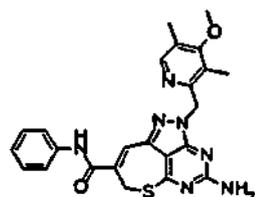


15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (56 mg, 97%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulen-8-carboxílico (50 mg) y anilina (18 μl).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,19 (2H, s), 5,69 (2H, s), 7,16 (1H, t, J = 7,34 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,79 Hz), 7,49 (1H, s), 7,56 (2H, d, J = 7,79 Hz), 7,78 (1H, s), 8,18 (1H, s).

20 IEN-EM m/z: 574 (M + H)⁺.

2) 4-Amino-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-N-fenil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocdiazulene-8-carboxamida



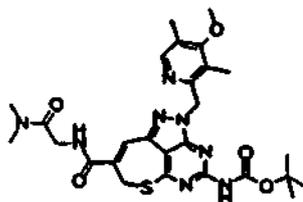
25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (25 mg, 54%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {8-(anilino-carbonil)-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzocdiazulen-4-il}carbamato de *terc*-butilo (56 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,15 (2H, s), 5,51 (2H, s), 7,06-7,11 (3H, m), 7,33 (2H, t, J = 7,79 Hz), 7,61 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 7,79 Hz), 8,08 (1H, s), 10,24 (1H, s).

IEN-EM m/z: 474 (M + H)⁺.

30 (Ejemplo 221)

1) (8-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il)carbamato de *terc*-butilo

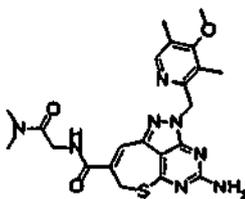


5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (22 mg, 38%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 usando ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-carboxílico (50 mg) y acetato de glicinadimetilamida acetato (81 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,01 (6H, s), 3,76 (3H, s), 4,12-4,14 (4H, m), 5,68 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,19 (1H, s).

IEN-EM m/z: 583 (M + H)⁺.

10 2) 4-Amino-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-8-carboxamida



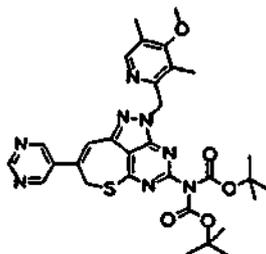
15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (10 mg, 60%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando (8-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbamoil]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il)carbamato de *terc*-butilo (20 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,17 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,29 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 5,96 Hz), 4,08 (2H, s), 5,49 (3H, s), 7,01 (2H, s a), 7,48 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,55 (1H, t, J = 5,96 Hz).

IEN-EM m/z: 483 (M + H)⁺.

(Ejemplo 222)

20 1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-pirimidin-5-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



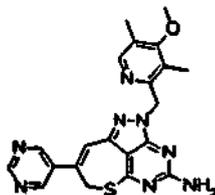
25 Trifluorometanosulfonato de 4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ilo (50 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron ácido pirimidin-5-borónico (13 mg), una solución 2 N de carbonato sódico (2 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C durante dos horas. Se puso agua en la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite (45 mg).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,56 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,21 (2H, s), 5,73 (2H, s), 7,26

(1H, s), 8,15 (1H, s), 8,90 (2H, s), 9,21 (1H, s).

IEN-EM m/z: 633 (M + H)⁺.

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-pirimidin-5-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



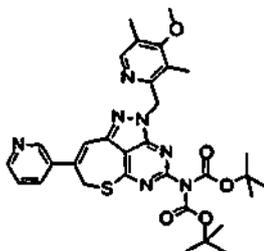
- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (8 mg, 26%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-pirimidin-5-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (45 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,32 (2H, s), 5,48 (2H, s), 7,01 (2H, s a), 7,28 (1H, s), 8,08 (1H, s), 9,11 (2H, s), 9,14 (1H, s).

- 10 IEN-EM m/z: 433 (M + H)⁺.

(Ejemplo 223)

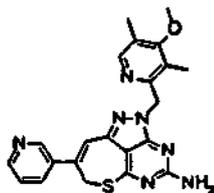
1) (2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-piridin-3-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (48 mg, cuant.) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 222 usando trifluorometanosulfonato de 4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ilo (50 mg) y neopentil glicol éster del ácido piridin-3-borónico (21 mg).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,21 (2H, s), 5,72 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,65-7,81 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,60 (1H, dd, J = 4,58, 1,38 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,83 Hz).

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-piridin-3-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



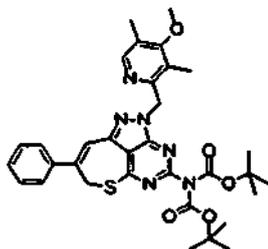
- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (12 mg, 36%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando (2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-piridin-3-il-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraaza-benzo[cd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (49 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,29 (2H, s), 5,47 (2H, s), 6,98 (2H, s a), 7,13 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 8,02, 4,81 Hz), 8,04-8,08 (2H, m), 8,54 (1H, dd, J = 4,81, 1,60 Hz), 8,86 (1H, d, J = 2,29 Hz).

IEN-EM m/z: 432 (M + H)⁺.

(Ejemplo 224)

1) {2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-fenil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

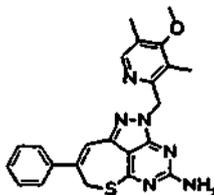


- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (32 mg, 71%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 222 usando trifluorometanosulfonato de 4-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-8-ilo (50 mg) y ácido fenilborónico (13 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (18H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,22 (2H, s), 5,71 (2H, s), 7,17 (1H, s), 7,35-7,52 (5H, m), 8,17 (1H, s).

10 IEN-EM m/z: 631 (M + H)⁺.

2) 2-[(4-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-fenil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-amina



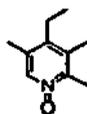
- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (12 mg, 55%) mediante síntesis por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 usando {2-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-8-fenil-2,7-dihidro-6-tia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulen-4-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (32 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,18 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,26 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,96 (2H, s a), 7,00 (1H, s), 7,34-7,37 (1H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,08 (1H, s).

IEN-EM m/z: 431 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 1)

- 20 1) 1-Oxido de 4-etil-2,3,5-trimetilpiridina

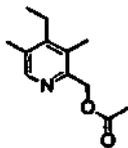


- 25 Una mezcla compuesta de 1-óxido de 4-bromo-2,3,5-trimetilpiridina (5,76 g), tetrahidrofurano (60 ml), una solución al 15% de trietilaluminio en tolueno (40 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,54 g) se calentó a reflujo durante seis horas. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron tolueno (60 ml), metanol (12 ml) y posteriormente una solución saturada de cloruro de amonio (18 ml) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo el compuesto del título (3,84 g, 87%) en forma de un aceite. RMN H (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,62 (2H, c, J = 7,6 Hz), 8,01 (1H, s).

30

IEN-EM m/z: 166 (M + H)⁺.

2) Acetato de (4-etil-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilo

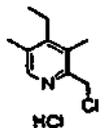


5 Una mezcla compuesta del 1-óxido de 4-etil-2,3,5-trimetilpiridina anterior (3,84 g) y anhídrido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) obteniendo el compuesto del título (3,64 g, 76%) en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,12 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 5,22 (2H, s), 8,21 (1H, s).

IEN-EM m/z: 208 (M + H)⁺.

3) Clorhidrato de 2-clorometil-4-etil-3,5-dimetilpiridina



15 Una mezcla compuesta del acetato de (4-etil-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilo (415 mg), metanol (5 ml) y carbonato potásico (553 mg) se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloroformo. Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con tolueno por decantación obteniendo el compuesto del título (299 mg, 68%) en forma de un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,50 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, c, J = 7,7 Hz), 5,16 (2H, s), 8,34 (1H, s).

IEN-EM m/z: 184 (M + H)⁺.

25 (Ejemplo de Referencia 2)

1) 1-Óxido de 3-cloro-2,5-dimetilpiridina

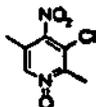


30 Se disolvió 3-cloro-2,5-dimetilpiridina (1,10 g) en diclorometano (30 ml). Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,61 g) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó con hidróxido sódico 1 N y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el compuesto del título (1,21 g, 99%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,27 (3H, s), 2,59 (3H, s), 7,13 (1H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 158 (M + H)⁺.

2) 1-Óxido de 3-cloro-2,5-dimetil-4-nitropiridina



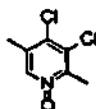
5 El 1-óxido de 3-cloro-2,5-dimetilpiridina anterior (1,20 g) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y una mezcla de ácido nítrico fumante (9,5 ml) y ácido sulfúrico fumante (5,5 ml) se añadió gota a gota durante 25 minutos. Después de agitar en ese estado durante 30 minutos, la mezcla se agitó a 90 °C durante dos horas. La solución de reacción se dejó enfriar y después se introdujo en agua enfriada con hielo y neutralizó con agitación con carbonato de amonio a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) obteniendo el compuesto del título (1,11 g, 72%) en forma de un sólido.

10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,29 (3H, s), 2,63 (3H, s), 8,13 (1H, s).

IEN-EM m/z: 203 (M + H)⁺.

3) 1-Óxido de 3,4-dicloro-2,5-dimetilpiridina



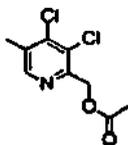
15 El 1-óxido de 3-cloro-2,5-dimetil-4-nitropiridina anterior (405 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió oxidocloruro de fósforo (915 μl) con agitación en refrigeración con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la solución de reacción se introdujo en agua enfriada con hielo y se neutralizó con una solución 5 N de hidróxido y una solución saturada de bicarbonato sódico, con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (387 mg, cuant.) en forma de un sólido.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s), 2,66 (3H, s), 8,12 (1H, s).

IEN-EM m/z: 192 (M + H)⁺.

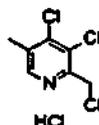
4) Acetato de (3,4-dicloro-5-metilpiridin-2-il)metilo



25 El compuesto del título (156 mg, 33%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-2) usando el 1-óxido de 3,4-dicloro-2,5-dimetilpiridina (384 mg). RMN H (CDCl₃) δ: 2,16 (3H, s), 2,40 (3H, s), 5,32 (2H, s), 8,33 (1H, s).

IEN-EM m/z: 234 (M + H)⁺

5) Clorhidrato de 2-clorometil-3,4-dicloro-5-metilpiridina



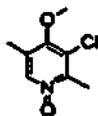
30 El compuesto del título (141 mg, 89%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-3) usando el acetato de (3,4-dicloro-5-metilpiridin-2-il)metilo (150 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, s), 5,13 (2H, s), 8,56 (1H, s).

IEN-EM m/z: 210 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 3)

1) 1-Óxido 3-cloro-4-metoxi-2,5-dimetilpiridina

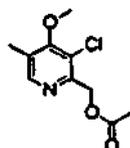


- 5 Se añadió 1-óxido de 3-cloro-2,5-dimetil-4-nitropiridina obtenido en Ejemplo de Referencia 2-2) (700 mg) a una solución 0,59 M de metóxido sódico en metanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el compuesto del título (625 mg, 96%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,87 (3H, s), 8,07 (1H, s).

IEN-EM m/z: 188 (M + H)⁺.

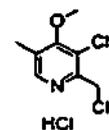
2) Acetato de (3-cloro-4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metilo



- 15 El compuesto del título (460 mg, 61%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-2) usando el 1-óxido de 3-cloro-4-metoxi-2,5-dimetilpiridina anterior (620 mg). RMN H (CDCl₃) δ: 2,16 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,30 (2H, s), 8,29 (1H, s).

IEN-EM m/z: 230 (M + H)⁺.

3) Clorhidrato de 2-clorometil-3-cloro-4-metoxi-5-metilpiridina



- 20 El compuesto del título (118 mg, 79%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-3) usando el acetato de (3-cloro-4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metilo anterior (450 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,45 (3H, s), 4,29 (3H, s), 5,15 (2H, s), 8,43 (1H, s).

IEN-EM m/z: 206 (M + H)⁺.

25 (Ejemplo de Referencia 4)

1) 1-Óxido 5-cloro-2,3-dimetilpiridina

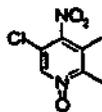


El compuesto del título (1,92 g, cuant.) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2-1) usando 5-cloro-2,3-dimetilpiridina (1,72 g).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s), 2,46 (3H, s), 7,08 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IEN-EM m/z: 158 (M + H)⁺.

2) 1-Óxido de 5-cloro-2,3-dimetil-4-nitropiridina

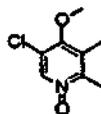


5 El compuesto del título (1,94 g, 79%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2-2) usando el 1-óxido de 5-cloro-2,3-dimetilpiridina anterior (1,90 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,33 (3H, s), 2,51 (3H, s), 8,29 (1H, s).

IEN-EM m/z: 203 (M + H)⁺.

3) 1-Óxido de 5-cloro-4-metoxi-2,3-dimetilpiridina

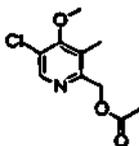


10 El compuesto del título (405 mg, 96%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 3-1) usando el 1-óxido de 5-cloro-2,3-dimetil-4-nitropiridina anterior (455 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,28 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,86 (3H, s), 8,24 (1H, s).

IEN-EM m/z: 188 (M + H)⁺.

4) Acetato de (5-cloro-4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metilo

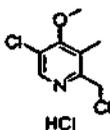


15 El compuesto del título (346 mg, 71%) se obtuvo en forma de un aceite por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-2) usando el 1-óxido de 5-cloro-4-metoxi-2,3-dimetilpiridina anterior (400 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,19 (2H, s), 8,39 (1H, s).

IEN-EM m/z: 230 (M + H)⁺.

20 5) Clorhidrato de 2-clorometil-5-cloro-4-metoxi-3-metilpiridina



El compuesto del título (326 mg, 91%) se obtuvo en forma de un sólido por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 1-3) usando el acetato de (5-cloro-4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metilo anterior (340 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 4,32 (3H, s), 5,09 (2H, s), 8,54 (1H, s).

25 IEN-EM m/z: 206 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Ensayo 1: ensayo de inhibición de crecimiento celular)

Se realizó un ensayo de inhibición de crecimiento celular usando dos tipos de células (la línea celular de cáncer de mama humano SK-BR-3 y la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460).

Se suspendieron células de cada tipo en un medio y se sembraron en una placa multipocillo de 96 pocillos a 500

5 células/150 µl/pocillo. El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO y esto se diluyó con medio para preparar una solución de muestra (concentración de DMSO: 0,5% o menor). El día cero después de la siembra en placa, a las células se añadieron 50 µl de medio que contenía DMSO, al cual no se le añadió el compuesto de ensayo (denominado en lo sucesivo en el presente documento solución diluida con DMSO; concentración de DMSO: 0,5% o menor) o la solución de muestra. El ensayo con MTT se realizó inmediatamente después y 72 horas después de añadir a las células la solución de muestra o la solución diluida con DMSO. El ensayo con MTT se realizó de la siguiente manera.

10 Se añadieron 5 mg/ml de una solución de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) a 20 µl por pocillo. Después de esto, la placa se incubó a 37 °C en CO₂ al 5% durante cuatro horas. La placa se centrifugó a 1200 rpm durante cinco minutos y después el sobrenadante del cultivo se retiró por succión usando un dispensador. Se añadió DMSO a 150 µl por pocillo y se disolvió la formación generada. La placa se agitó usando un mezclador de placa para teñir de manera uniforme los pocillos respectivos. La absorbancia de cada pocillo se midió usando un lector de placa a una DO de 540 nm con una referencia de 660 nm.

15 Para cada concentración, se determinó el valor T/C (%) mediante la siguiente fórmula de cálculo y se dibujó una curva de respuesta a la dosis para calcular la concentración inhibitoria de crecimiento al 50% (valor IG₅₀), en base a la hipótesis de que el valor de la DO medido inmediatamente después de añadir la solución de muestra era S, el valor de la DO medido 72 horas después de añadir la solución de muestra era T, y el valor de la DO medido 72 horas después de añadir la solución diluida de DMSO era C.

$$T/C (\%) = (T-S)/(C-S) \times 100$$

20 A continuación se muestran los resultados.

[Tabla 1]

	Valor IG ₅₀ (nM)	
	SK-BR-3	NCI-H460
Compuesto del Ejemplo 2	148	224
Compuesto del Ejemplo 4	44	69
Compuesto del Ejemplo 9	137	159
Compuesto del Ejemplo 12	150	460
Compuesto del Ejemplo 36	52	86
Compuesto del Ejemplo 37	307	411
Compuesto del Ejemplo 43	91	253
Compuesto del Ejemplo 51	58	150
Compuesto del Ejemplo 67	130	300
Compuesto del Ejemplo 99	320	650
Compuesto del Ejemplo 111	49	94
Compuesto del Ejemplo 115	77	194
Compuesto del Ejemplo 116	37	89
Compuesto del Ejemplo 118	33	510
Compuesto del Ejemplo 123	38	71
Compuesto del Ejemplo 137	67	200
Compuesto del Ejemplo 141	41	260
Compuesto del Ejemplo 145	19	45
Compuesto del Ejemplo 151	48	110

(Cont.)

	Valor IG ₅₀ (nM)	
	SK-BR-3	NCI-H460
Compuesto del Ejemplo 153	2600	5900
Compuesto del Ejemplo 164	410	760
Compuesto del Ejemplo 172	No determinado	No determinado
Compuesto del Ejemplo 175	No determinado	No determinado
Compuesto del Ejemplo 176	No determinado	No determinado
Compuesto del Ejemplo 181	45	76
Compuesto del Ejemplo 191	20	57
Compuesto del Ejemplo 194	17	37
Compuesto del Ejemplo 218	75	160
Compuesto del Ejemplo 223	140	250

(Ejemplo de ensayo 2: ensayo de ATPasa de la Hsp90)

- 5 Se realizó un ensayo de ATPasa de la Hsp90 usando una proteína Hsp90 recombinante de levadura (denominada en lo sucesivo en el presente documento rHsp90). El ADN de la Hsp90 de levadura se clonó a partir de una biblioteca de ADN genómico de levadura de acuerdo con un procedimiento convencional. El ADN clonado de la Hsp90 de levadura se incorporó en un plásmido para la expresión en *Escherichia coli* y el plásmido se expresó en *Escherichia coli* para obtener la rHsp90.
- 10 El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO a 10 mM. La solución disuelta se diluyó con DMSO a ocho concentraciones clasificadas en diluciones de factor 3 de 4 mM. Cada solución diluida se diluyó adicionalmente 10 veces más con un tampón de ensayo (Tris 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, MgCl₂ 6 mM) (concentración de cada solución del compuesto de ensayo: 400 μM, 133 μM, 44,4 μM, 14,8 μM, 4,94 μM, 1,65 μM, 0,549 μM, 0,183 μM, concentración de DMSO: 10%).
- 15 La rHsp90 se disolvió en un tampón TE (Tris 20 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM) a una concentración de 2,531 mg/ml. La solución disuelta se diluyó con tampón de ensayo a 125 μg/ml y se dispensó en una placa de ensayo de 96 pocillos a 40 μl por pocillo (concentración final: 100 μg/ml).
- 20 La solución del compuesto de ensayo se dispensó a 5 μl por pocillo y después las soluciones en los pocillos respectivos se mezclaron usando un mezclador de placa. Se diluyó ATP 100 mM (Sigma, N° de Catálogo A-7699) con tampón de ensayo a 1 mM y se dispensó a 5 μl por pocillo (concentración final: 100 μM). Las soluciones en los pocillos respectivos se mezclaron usando un mezclador de placa y después la placa de ensayo se dejó en reposo en una incubadora regulada a 37 °C durante dos horas.
- 25 Se dispensó reactivo BIOMOL GREEN (BIOMOL, N° de Catálogo AK-111) a 100 μl por pocillo y la reacción concluyó. Las soluciones en los pocillos respectivos se mezclaron con una pipeta (tres veces) y después se dispensó una solución de citrato de sodio al 34% a 10 μl por pocillo. Las soluciones en los pocillos respectivos se mezclaron con una pipeta (tres veces) y después la placa de ensayo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Con un lector de microplaca, se leyó la absorbancia de cada pocillo a 630 nm.
- 30 La proporción de la absorbancia del grupo de ensayo con compuesto añadido con respecto a la absorbancia del grupo de ensayo sin compuesto (valor T/C) se determinó mediante la siguiente fórmula del cálculo en base a la hipótesis de que la absorbancia del pocillo al cual se añadió el compuesto de ensayo y rHsp90 era A, la absorbancia del pocillo al cual solamente se añadió la rHsp90 era B y la absorbancia del pocillo al cual no se añadió ni el compuesto de ensayo ni la rHsp90 era C.

$$T/C = (A-C)/(B-C)$$

Adicionalmente, usando GraphPad Prism 4 (Programa informático GraphPad, Inc.) se calculó la concentración para

ES 2 373 160 T3

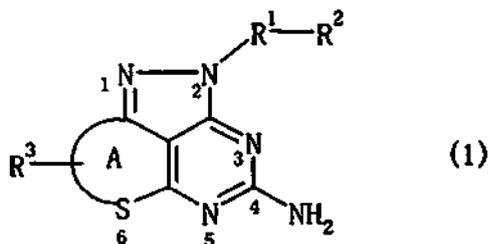
una inhibición de la actividad ATP del 50% (valor CI_{50}). Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 2]

	Valor CI_{50} (μ M)
Compuesto del Ejemplo 2	1,0
Compuesto del Ejemplo 4	0,87
Compuesto del Ejemplo 9	1,2
Compuesto del Ejemplo 12	2,2
Compuesto del Ejemplo 36	0,97
Compuesto del Ejemplo 37	3,3
Compuesto del Ejemplo 43	1,4
Compuesto del Ejemplo 51	2,4
Compuesto del Ejemplo 67	1,2
Compuesto del Ejemplo 99	0,82
Compuesto del Ejemplo 111	0,81
Compuesto del Ejemplo 115	0,74
Compuesto del Ejemplo 116	1,1
Compuesto del Ejemplo 118	0,61
Compuesto del Ejemplo 123	0,63
Compuesto del Ejemplo 137	0,95
Compuesto del Ejemplo 141	1,0
Compuesto del Ejemplo 145	0,89
Compuesto del Ejemplo 151	0,89
Compuesto del Ejemplo 153	1,9
Compuesto del Ejemplo 164	0,97
Compuesto del Ejemplo 172	1,5
Compuesto del Ejemplo 175	1,2
Compuesto del Ejemplo 176	0,89
Compuesto del Ejemplo 181	3,1
Compuesto del Ejemplo 191	1,5
Compuesto del Ejemplo 194	1,8
Compuesto del Ejemplo 214	0,76
Compuesto del Ejemplo 218	2,3
Compuesto del Ejemplo 223	1,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal médicamente aceptable del compuesto:



en el que, en la fórmula (1),

5 R^1 representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono,

R^2 representa un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes,

el Anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos del átomo de azufre en la posición 6 son átomos de carbono), y

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en el que

cada uno de los sustituyentes iguales o diferentes representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo oxo, y

15 cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que R^1 en la fórmula (1) es un grupo metileno.

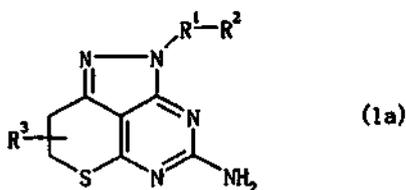
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que R^3 en la fórmula (1) es un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en el que

los sustituyentes iguales o diferentes

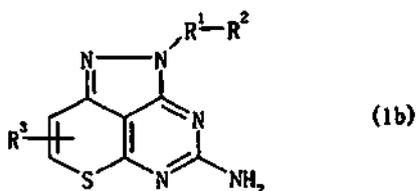
35 se seleccionan cada uno independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano y un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1a):



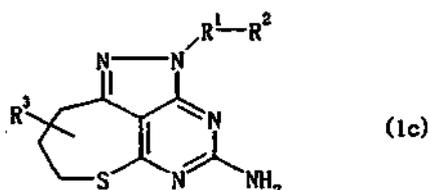
en el que, en la fórmula (1a), R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido para R^1 , R^2 y R^3 en la reivindicación 1, 5 respectivamente.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1b)



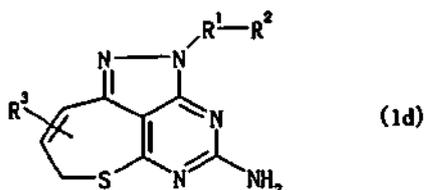
5 en el que, en la fórmula (1b), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ la reivindicación 1, respectivamente.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1c):



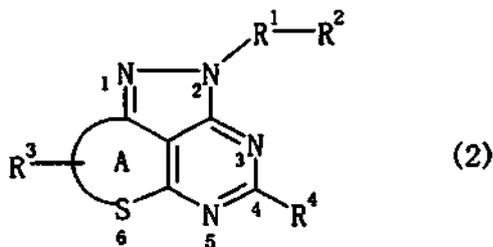
10 en el que, en la fórmula (1c), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ en la reivindicación 1, respectivamente.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal médicamente aceptable del compuesto, en el que la fórmula (1) es la siguiente fórmula (1d):



15 en el que, en la fórmula (1d), R¹, R² y R³ son como se han definido para R¹, R² y R³ la reivindicación 1, respectivamente.

8. Un compuesto representado por la fórmula (2), o una sal médicamente aceptable del compuesto:



en el que, en la fórmula (2),

20 R¹ representa un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propenileno que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono,

R² representa un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes,

el Anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos del átomo de azufre en la posición 6 son átomos de carbono),

25 R³ representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en el que

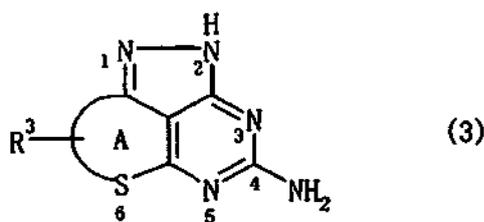
los sustituyentes iguales o diferentes

cada uno representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes, y un grupo oxo, y

cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes, y

R⁴ representa un grupo amino que tiene grupo protector.

9. Un compuesto representado por la fórmula (3), o una sal médicamente aceptable del compuesto:



en el que, en la fórmula (3),

el Anillo A representa un anillo de 6 ó 7 miembros (en el que los átomos constituyentes de anillo del Anillo A distintos del átomo de azufre en la posición 6 son átomos de carbono), y

R³ representa un átomo de hidrógeno o de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes con los que el Anillo A está sustituido,

en la que

los sustituyentes iguales o diferentes

cada uno representa independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo carbamoiloxi que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alquilsulfoniloxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo amino que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo ciano, un grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heterocíclico que puede tener uno o varios sustituyentes, y un grupo oxo, y

cuando existe una pluralidad de sustituyentes iguales o diferentes, dos sustituyentes cualesquiera de los sustituyentes iguales o diferentes junto con el átomo o átomos de carbono en los que están sustituidos pueden formar un anillo condensado o espiro, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes.

10. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal médicamente aceptable del compuesto, como un ingrediente activo.

11. Un agente anticancerígeno que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal médicamente aceptable del compuesto, como un ingrediente activo.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal médicamente aceptable del compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal médicamente aceptable del compuesto, para la fabricación de un medicamento.