

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 549**

51 Int. Cl.:
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08777080 .6**
 96 Fecha de presentación: **02.06.2008**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2163554**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

54 Título: **Derivado de Pirimidodiazepinona**

30 Prioridad:
31.05.2007 JP 2007144731

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, OHTEMACHI, CHIYODA-KU
TOKYO 100-8185, JP

72 Inventor/es:
OTSUBO, NOBUMASA;
TSUKUMO, YUKIHITO;
UCHIDA, KENJI;
MATSUMOTO, YUICHI;
IIDA, KYOICHIRO;
TAKADA, HIDENORI;
TAKIZAWA, FUMITAKE;
ARAI, HITOSHI;
OKAZAKI, SHUKO y
IMAIZUMI, TAKAMICHI

74 Agente/Representante:
PERAL CERDÁ, David

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).

ES 2 391 549 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirimidodiazepinona.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una afinidad por proteínas alfa-2-delta ($\alpha_2\delta$), útil como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, prurito y similares.

10

Antecedentes de la técnica

Los canales de calcio dependientes de voltaje son un complejo de una subunidad alfa-1 (α_1) formadora de poro, una alfa-2-delta ($\alpha_2\delta$) auxiliar, subunidades beta (β) y gamma (γ) [Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2000, vol. 16, pág. 521-555]. Se sabe que las proteínas $\alpha_2\delta$ modulan tanto la densidad de canales de calcio como la cinética dependiente de voltaje de los canales de calcio [Trends in Pharmacological Science, 2007, vol. 28, págs. 220-228].

Se notifica que gabapentina y pregabalina, derivados de ácido de γ -aminobutírico (GABA), son eficaces para enfermedades del sistema nervioso central (SNC), trastornos sensoriales, y similares, y se conoce su uso como fármacos antiepilépticos o analgésicos [Trends in Pharmacological Science, 2007, vol. 28, págs. 75-82]. Debido a que la gabapentina y pregabalina tienen una alta afinidad por proteínas $\alpha_2\delta$, se ha sugerido que su acción sobre proteínas $\alpha_2\delta$ desempeña un importante papel en la presentación de efectos farmacológicos tales como los efectos antiepilépticos y analgésicos [The Journal of Biological Chemistry, 1996, vol. 271, págs. 5768-5776, y Journal of Membrane Biology, 2001, vol. 184, págs. 35-43].

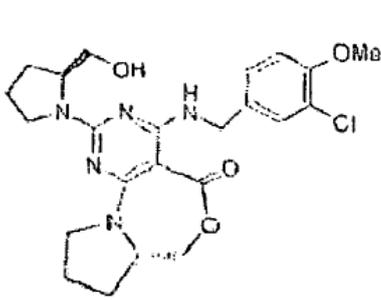
30 En otras palabras, se considera que los compuestos que tienen una alta afinidad por proteínas $\alpha_2\delta$ (ligandos de $\alpha_2\delta$) son útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades tales como enfermedad del SNC y trastorno sensorial. Específicamente, se considera que los ligandos de $\alpha_2\delta$ son útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades tales como dolor (incluyendo,

por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor posoperatorio, dolor tras extracción, dolor musculoesquelético crónico, dolor nociceptivo, dolor psicogénico y dolor menstrual), migraña, prurito, 5 síntoma del tracto urinario inferior, síndrome del intestino irritable, epilepsia, síndrome de las piernas inquietas, sofoco, trastorno del estado de ánimo y trastorno del sueño.

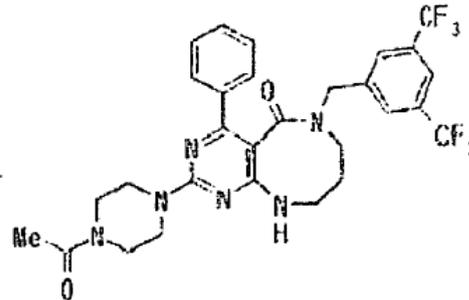
10 El prurito es un síntoma problemático en muchas enfermedades cutáneas, incluyendo enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica, urticaria, psoriasis, eczema/dermatitis, prurigo, xerodermia, micosis, hidroa, picaduras y mordeduras de insectos, y erupción por fármacos; provoca un movimiento de rascado y agrava los síntomas cutáneos. También se produce prurito en algunas enfermedades sistémicas de medicina interna tales como insuficiencia renal crónica, 15 diabetes mellitus, enfermedades hepáticas tales como cirrosis, disfunción tiroidea, tumor maligno, leucemia y esclerosis múltiple. Se sabe que la picazón en la urticaria, un ejemplo típico de enfermedad cutánea prurítica, está provocada principalmente por la histamina; sin embargo, la patogénesis de otros tipos de prurito no se ha aclarado. Antialérgicos, antihistamínicos y esteroides tópicos están entre los 20 fármacos actualmente en uso para el tratamiento del prurito. Sin embargo, estos fármacos no son eficaces para todos los tipos de prurito. Los agentes esteroideos tópicos son eficaces, pero se sabe bien que van acompañados de efectos secundarios tras su uso a largo plazo. En estas circunstancias, hay una demanda de 25 agentes terapéuticos y/o preventivos mejorados para el prurito.

Por otro lado, el compuesto (A) es un ejemplo conocido de un compuesto tricíclico que tiene una actividad inhibidora de fosfodiesterasa (PDE) V (véase el documento de patente 1). Entre otros ejemplos, se conoce el compuesto (B) como derivado 30 de pirimidina bicíclico con una actividad antagonista del receptor de taquicinina (véase el documento de patente 2).

[Fórmula química 1]



(A)



(B)

(Me significa CH₃)

5 Documento de patente 1: WO01/83460

Documento de patente 2: WO03/080619

Descripción de la invención

10 Problemas que va a solucionar la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga afinidad por proteínas $\alpha_2\delta$, útil como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, prurito y similares.

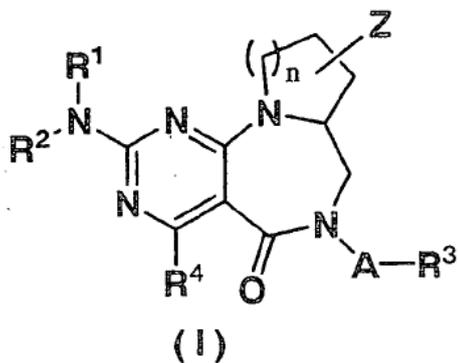
15

Medios para solucionar los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (31).

(1) Un derivado de pirimidodiazepinona representado por la fórmula
20 general (I)

[Fórmula química 2]



[en la que n representa 1 ó 2,

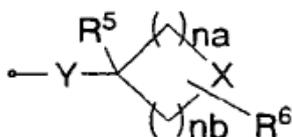
- 5 Z representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido,

R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R¹ y R² se combinan junto
 10 con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para representar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido,

A representa un enlace, (CH₂)_m (en el que m representa un número entero de 1 a 4), fenileno opcionalmente sustituido, piridindiilo opcionalmente sustituido o C=O,
 15

R³ representa un átomo de hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo C₂₋₁₁, alquilo C₂₋₁₁ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o
 20

[Fórmula química 3]



(en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, o alcoxilo C_{1-10} , R^6 representa un átomo de hidrógeno, oxo, dioxo, alcoxycarbonilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido o carbonilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno, Y representa un enlace, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n_a y n_b pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un número entero de 1 a 3), y

10

R^4 representa un átomo de hidrógeno, halógeno, alcoxilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $NR^{10}R^{11}$ (en el que R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

(2) El derivado de pirimidodiazepinona según (1), en el que Z es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(3) El derivado de pirimidodiazepinona según (1) ó (2), en el que n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (3), en el que R^4 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

(5) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (4), en el que R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^2 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

(6) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (5), en el que A es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (5), en el que A es CH₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

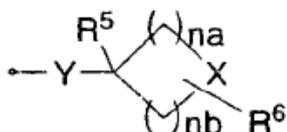
5 (8) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (5), en el que A es fenileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (5), en el que A es piridindiilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (10) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R³ es arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (11) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R³ es

[Fórmula química 4]



20

(en la que R⁵, R⁶, X, Y, na y nb tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (12) El derivado de pirimidodiazepinona según (11), en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

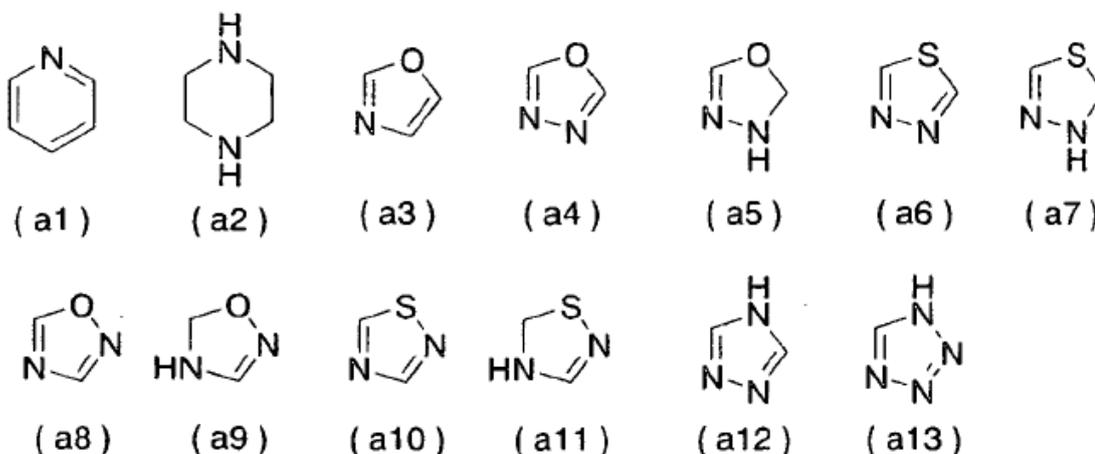
30 (13) El derivado de pirimidodiazepinona según (11) ó (12), en el que X es un átomo de nitrógeno, y na y nb son 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(14) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (11) a (13), en el que R^6 es arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (15) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (16) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a1) a (a13)

15 [Fórmula química 5]



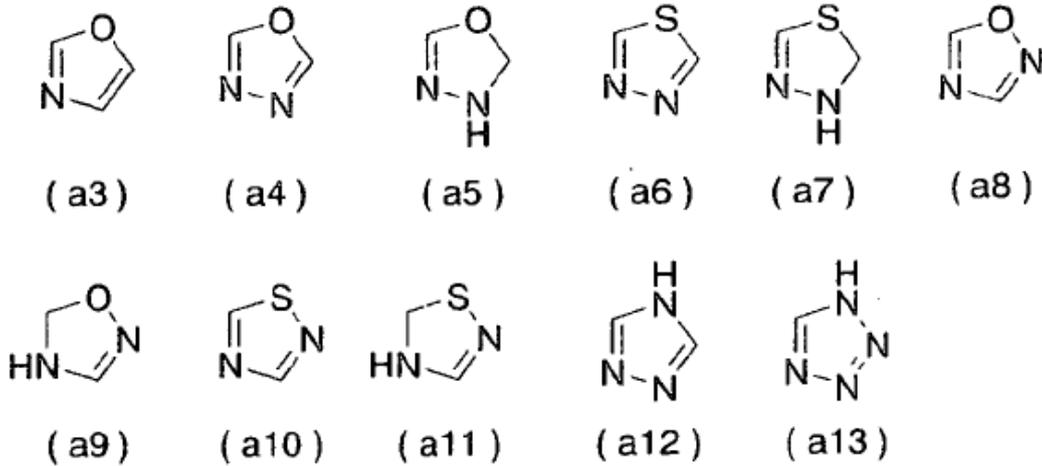
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(17) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a3) a (a13)

25

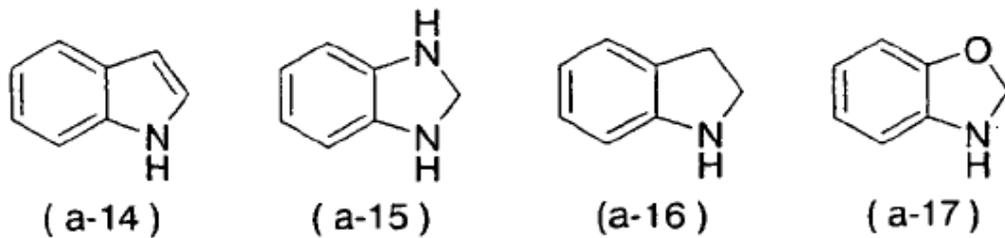
[Fórmula química 6]



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El derivado de pirimidodiazepinona según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R³ es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a14) a (a17)

[Fórmula química 7]



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(19) Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (18).

(20) Un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (18), para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$.

5

(21) Un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$ según (20), en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es prurito.

10

(22) Un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$ según (20), en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es dolor.

15

(23) Uso del derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (18) para la fabricación de un ligando de proteína $\alpha_2\delta$.

20

(24) Uso del derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (18) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$.

25

(25) El uso según (24), en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es prurito.

(26) El uso según (24), en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es dolor.

30

Ventaja de la invención

La presente invención proporciona un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene afinidad por proteínas $\alpha_2\delta$, útil como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, prurito y similares.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación, el compuesto de fórmula general (I) se denominará compuesto (I). Los compuestos que tienen los otros números de fórmula se denominan de manera similar.

Los grupos respectivos de fórmula general (I) se definen tal como sigue.

Los ejemplos del alquilo inferior, y el resto alquilo inferior del alcoxycarbonilo inferior, el alcanoilhidrazinocarbonilo inferior y el alcoxilo inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los ejemplos del arilo, y el resto arilo del aroílo incluyen arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, naftilo, azulenilo, antrilo y similares.

El fenileno significa, por ejemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno.

El piridindiilo significa, por ejemplo, 2,3-piridindiilo, 2,4-piridindiilo, 2,5-piridindiilo, 2,6-piridindiilo, 3,4-piridindiilo o 3,5-piridindiilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico o tricíclico con anillos de tres a ocho miembros condensados entre sí, que tienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino,

piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolidinilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, 2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazolilo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazolilo y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático, y el resto de grupo heterocíclico aromático del carbonilo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y un grupo heterocíclico aromático condensado bicíclico o tricíclico con anillos de tres a ocho miembros condensados entre sí, que tienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-triazolilo y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo en el grupo heterocíclico alifático anterior y el grupo heterocíclico aromático anterior.

Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado con un átomo de nitrógeno adyacente incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo

heterocíclico monocíclico puede contener otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre); y un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico con anillos de tres a ocho miembros condensados entre sí, que tienen al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico condensado puede contener otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre). Los ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, azepanilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2H-oxazolilo, tioxazolidinilo, 2H-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolilo, isoindolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoimidazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo y similares.

El halógeno significa cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

15

Los ejemplos del/de los sustituyente(s) del alquilo inferior opcionalmente sustituido, el alcoxilo inferior opcionalmente sustituido y el alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido incluyen sustituyente(s) que puede(n) ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3, seleccionados del grupo que consiste en:

20

halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático,

alcoxilo C₁₋₁₀, cicloalcoxilo C₃₋₈, ariloxilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxilo C₂₋₁₁, aroiloxilo C₇₋₁₅,

25

alquilsulfanilo C₁₋₁₀,

-NR^XR^Y (en el que R^X y R^Y pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoil C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀ o aralquilo oxycarbonilo C₇₋₁₆),

30

alcanoílo C₂₋₁₁, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoílo C₁₋₁₀ y dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀, y similares.

Los ejemplos del/de los sustituyente(s) del arilo opcionalmente sustituido, el grupo
 5 heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, el aroílo opcionalmente sustituido, el carbonilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, el fenileno opcionalmente sustituido y el piridindiilo opcionalmente sustituido incluyen sustituyente(s) que puede(n) ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3, seleccionados del grupo que consiste en:

10

halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamoílo, alquilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalquilo C₃₋₈, aralquilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación,
 15 un grupo heterocíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, un grupo heterocíclico aromático que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionados del grupo sustituyente B a continuación,

20

alcoxilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalcoxilo C₃₋₈, ariloxilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, aralquioxilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del
 25 grupo sustituyente B a continuación, alcanoiloxilo C₂₋₁₁, aroiloxilo C₇₋₁₅,

alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación,

30

-NR^XR^Y (en el que R^X y R^Y pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, un grupo heterocíclico aromático que puede tener de 1 a 3 susti-

tuyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, aralquilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, alcanoílo C₂₋₁₁ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, aroílo C₇₋₁₅, carbonilo heterocíclico aromático, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ o aralquiloalcoxicarbonilo C₇₋₁₆),

alcanoílo C₂₋₁₁ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, arilcarbamoílo, carbamoílo heterocíclico aromático, hidrazinocarbonilo, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo C₂₋₁₁, y similares.

15

Los ejemplos del/de los sustituyente(s) del cicloalquilo opcionalmente sustituido, el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, el grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido formado con un átomo de nitrógeno adyacente incluyen sustituyente(s) que puede(n) ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3, seleccionado(s) del grupo que consiste en:

oxo, tioxo, halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamoílo, alquilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalquilo C₃₋₈, aralquilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, un grupo heterocíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, un grupo heterocíclico aromático que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación,

30

alcoxilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalquiloaloxilo C₃₋₈, ariloxilo C₆₋₁₄ que puede tener

de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, aralquioxilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, alcanoiloxilo C₂₋₁₁, aroiloxilo C₇₋₁₅,

5 alquilsulfanilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación,

-NR^XR^Y (en el que R^X y R^Y pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄
10 que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, un grupo heterocíclico aromático que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B a continuación, aralquilo C₇₋₁₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente B
15 a continuación, alcanoílo C₂₋₁₁ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, aroílo C₇₋₁₅, carbonilo heterocíclico aromático, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ o aralquiloalcoxicarbonilo C₇₋₁₆),

alcanoílo C₂₋₁₁ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo sustituyente A a continuación, arilcarbamoílo, carbamoílo heterocíclico aromático, hidrazinocarbonilo, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo C₂₋₁₁, y similares.

El grupo sustituyente A significa un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamoílo, cicloalquilo C₃₋₈, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con oxo o tioxo, un grupo heterocíclico aromático, alcoxilo C₁₋₁₀, cicloalcoxilo C₃₋₈, ariloxilo C₆₋₁₄, aralquioxilo C₇₋₁₆, alcanoiloxilo C₂₋₁₁, aroiloxilo C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, -NR^{XX}R^{YY} (en el que R^{XX} y R^{YY} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆,

alcanoílo C₂₋₁₁, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ o aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₆), alcanoílo C₂₋₁₁, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, carbonilo heterocíclico alifático, alquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo, y dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo, y similares.

El grupo sustituyente B significa un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamoílo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con oxo o tioxo, un grupo heterocíclico aromático, alcoxilo C₁₋₁₀, cicloalcoxilo C₃₋₈, ariloxilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxilo C₂₋₁₁, aroiloxilo C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, -NR^{XX}R^{YY} (en el que R^{XX} y R^{YY} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoílo C₂₋₁₁, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ o aralquilo C₇₋₁₀), alcanoílo C₂₋₁₁, aroílo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, carbonilo heterocíclico alifático, alquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo, y dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo, y similares.

Los ejemplos del alquilo C₁₋₁₀, y el resto alquilo C₁₋₁₀ del alcoxilo C₁₋₁₀, el alcanoiloxilo C₂₋₁₁, el alquilsulfanilo C₁₋₁₀, el alcanoílo C₂₋₁₁, el alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, el alquilcarbamoílo C₁₋₁₀, el dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ y el N'-alcanoilhidrazinocarbonilo C₂₋₁₁, que se describen en los ejemplos anteriores de sustituyentes, incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo en el alquilo inferior anterior. Los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoílo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del cicloalquilo C₃₋₈, y el resto cicloalquilo del cicloalcoxilo C₃₋₈, que se describen en los ejemplos anteriores de sustituyentes, incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo en el cicloalquilo anterior.

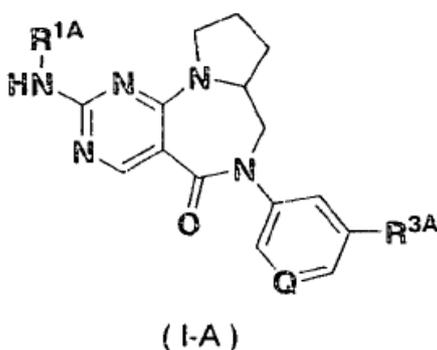
Los ejemplos del arilo C₆₋₁₄, y el resto arilo del ariloxilo C₆₋₁₄, el aroílo C₇₋₁₅, el aroiloxilo C₇₋₁₅, el ariloxicarbonilo C₆₋₁₄ y el arilcarbamoílo, que se describen en los ejemplos anteriores de sustituyentes, incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo en el arilo anterior.

Los ejemplos del resto arilo del aralquioxilo C₇₋₁₆, el aralquilo C₇₋₁₆ y el aralquiloxi-carbonilo C₇₋₁₆, que se describen en los ejemplos anteriores de sustituyentes, incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo en el arilo anterior. Los ejemplos
 5 del resto alquilo del aralquioxilo C₇₋₁₆, el aralquilo C₇₋₁₆ y el aralquiloxicarbonilo C₇₋₁₆ incluyen alquileno C₁₋₁₀, específicamente grupos obtenidos eliminando uno de los átomos de hidrógeno de los grupos mostrados a modo de ejemplo en el alquilo inferior anterior.

10 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático y el resto de grupo heterocíclico alifático del carbonilo heterocíclico alifático, el grupo heterocíclico aromático y el resto de grupo heterocíclico aromático del carbonilo heterocíclico aromático y el carbamoilo heterocíclico aromático, y el halógeno, que se describen en los ejemplos anteriores de sustituyentes, incluyen los grupos mostrados a modo de ejemplo
 15 en el grupo heterocíclico alifático anterior, el grupo heterocíclico aromático anterior y el halógeno anterior, respectivamente.

Preferiblemente, el compuesto (I) es un compuesto descrito en uno cualquiera de (2) a (18) anterior, específicamente un compuesto de fórmula general (I-A) a continuación.
 20

[Fórmula química 8]

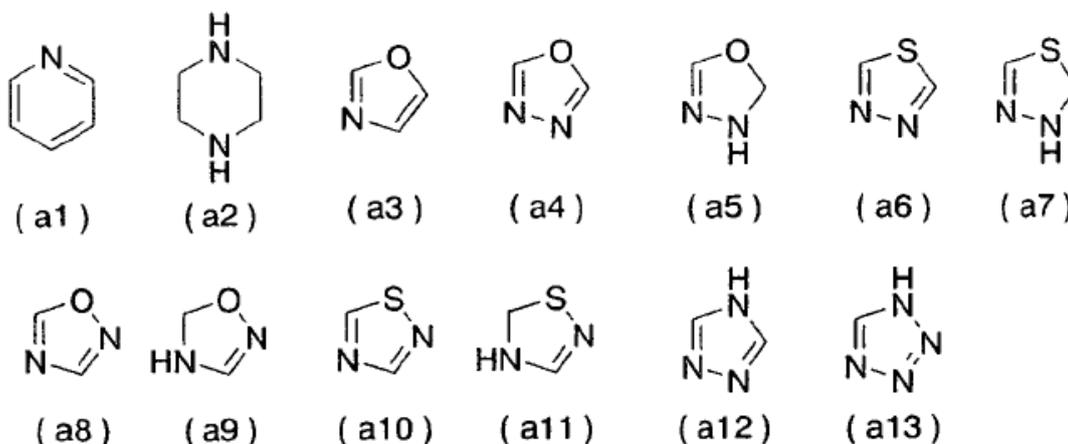


25

(en la que Q representa CH o N, R^{1A} representa alquilo C₁₋₆, y R^{3A} representa un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s)).

Preferiblemente, el compuesto (I-A) es un compuesto en el que Q es CH o N, R^{1A} es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, y R^{3A} es un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) y se forma a partir de uno cualquiera de los anillos heterocíclicos representados por las siguientes fórmulas
5 (a1) a (a13).

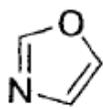
[Fórmula química 9]



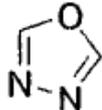
10

Más preferiblemente, el compuesto (I-A) es un compuesto en el que Q es CH, R^{1A} es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, y R^{3A} es un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) y se forma a partir de uno cualquiera de los anillos heterocíclicos representados por las siguientes fórmulas
15 (a3) a (a13).

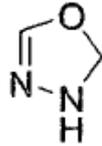
[Fórmula química 10]



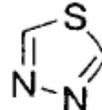
(a3)



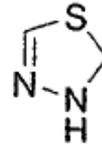
(a4)



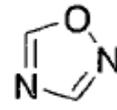
(a5)



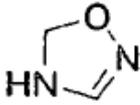
(a6)



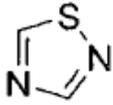
(a7)



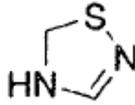
(a8)



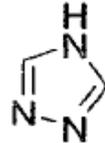
(a9)



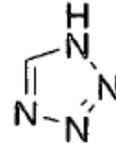
(a10)



(a11)



(a12)

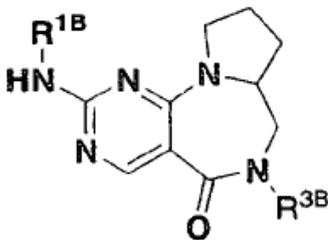


(a13)

Además, el compuesto (I) es preferiblemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I-B)

5

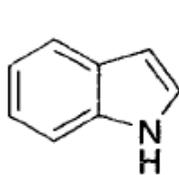
[Fórmula química 11]



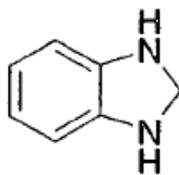
(I-B)

- 10 (en la que R^{1B} representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, y R^{3B} representa un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) y se forma a partir de uno cualquiera de los anillos heterocíclicos representados por las siguientes fórmulas (a14) a (a17)).

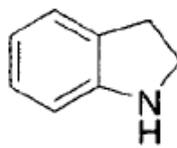
15 [Fórmula química 12]



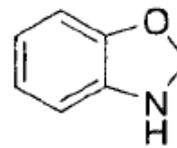
(a-14)



(a-15)



(a-16)



(a-17)

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácido y similares que son farmacéuti-
 5 camente aceptables. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuti- camente aceptables del compuesto (I) incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato y fosfato, y sales de ácidos orgáni- cos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato y metanosul-
 10 fonato, y similares. Los ejemplos de las sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de cal- cio; sales de aluminio; sales de zinc y similares. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamo-
 15 nio y similares. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica farmacéu- ticamente aceptables incluyen sales de adición de morfolina, piperidina y simila- res. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácido farmacéuticamente acep- tables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

20

A continuación, se describen métodos de preparación del compuesto (I).

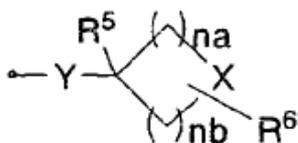
Obsérvese que, en los métodos de preparación a continuación, en el caso en el que los grupos definidos experimenten cambios en las condiciones de los méto-
 25 dos de preparación respectivos o sean inapropiados para realizar los métodos, el compuesto deseado puede prepararse empleando el método de introducir y elimi- nar grupos protectores comúnmente usados en química sintética orgánica, tal como se describe en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, terce- ra edición, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999), y similares. Según se re-

quiera, el orden de las etapas de reacción, tal como la introducción de sustituyentes, puede cambiarse también.

Método de preparación 1

- 5 Entre el compuesto (I), el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en los que (i) A es un enlace o $(\text{CH}_2)_m$ (en el que m tiene el mismo significado que se definió anteriormente), o (ii) A es $\text{C}=\text{O}$, y R^3 es alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o
- 10

[Fórmula química 13]

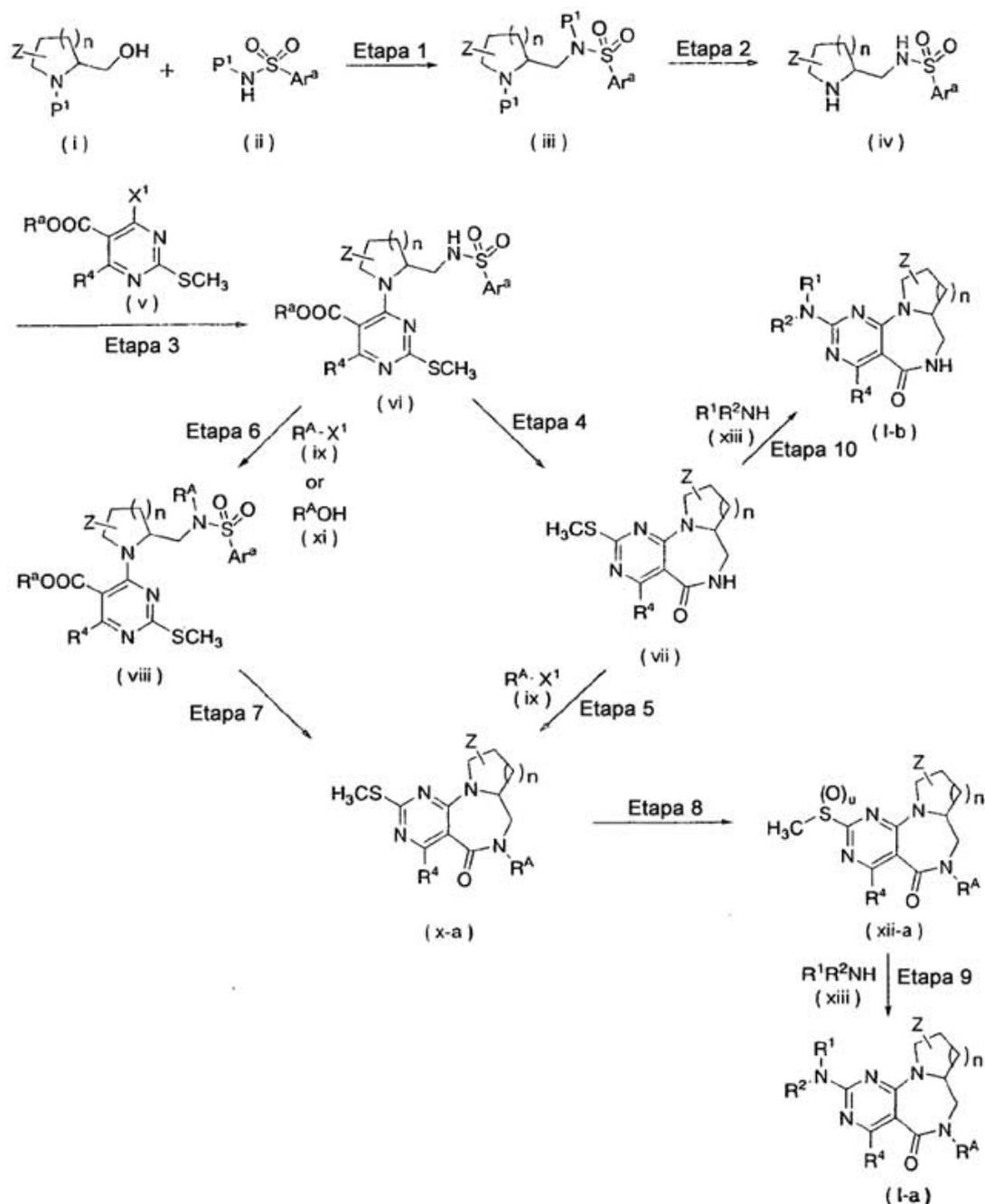


15

(en la que R^5 , R^6 , X, Y, na y nb tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente) pueden prepararse según las siguientes etapas.

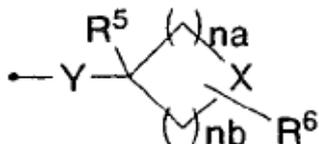
[Fórmula química 14]

20



{en la que Z, n, R¹, R² y R⁴ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, R^A representa A^A-R^{3A} [en el que A^A es un enlace o
 5 (CH₂)_m (en el que m tiene el mismo significado que se definió anteriormente), y R^{3A} tiene el mismo significado que anteriormente R³, o A^A representa C=O, y R^{3A} representa alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
 10 arilo opcionalmente sustituido, o

[Fórmula química 15]



5

(en la que R⁵, R⁶, X, Y, na y nb tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente), P¹ representa un grupo protector de un átomo de nitrógeno comúnmente usado en química sintética orgánica, por ejemplo, un grupo carbamato tal como carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de

10 terc-butilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de 2,2,2-tricloroetilo, carbamato de vinilo, carbamato de alilo y similares, Ar^a representa un grupo arilo tal como 2-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, pentafluorofenilo y similares, R^a representa un grupo alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares, X¹ representa un átomo

15 de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similares, y u es 1 ó 2}.

Etapas 1

El compuesto (iii) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (i) con de

20 1 a 10 equivalentes de, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes del compuesto (ii) en un disolvente en presencia de 1 a 10 equivalentes de, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de un receptor de átomos de oxígeno o un receptor de átomos de hidrógeno a una temperatura de entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante de 5 minutos a 72 horas.

25

Los ejemplos del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano (THF), dietil éter, diisopropil éter, dimetoxietano, diclorometano y similares. Estos pueden usarse solos o como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen tolueno, THF y similares.

30

Los ejemplos del receptor de átomos de oxígeno incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y similares. Los ejemplos del receptor de átomos de hidrógeno incluyen azodicarboxilato de dietilo (DEAD), N,N,N',N'-tetrametilazadicarboxamida, 1,1'-(azadicarbonil)dipiperazina, N,N,N',N'-tetraisopropilazadicarboxamida y similares.

- 5 Es preferible que se usen trifenilfosfina y DEAD en combinación. En lugar de estos reactivos, puede usarse (cianometil)tributilfosforano solo.

El compuesto (i) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente. El compuesto (ii) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente, o sintetizarse según métodos conocidos (por ejemplo, Synlett, 1999, 1301).

Etapa 2

- 15 El compuesto (iv) puede prepararse tratando el compuesto (iii) en un disolvente en presencia de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 3 equivalentes a una cantidad en gran exceso de un ácido a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 10°C y 100°C, durante de 5 minutos a 72 horas.

20

Los ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, ácido trifluoroacético (TFA), nitrometano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, THF, agua y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen etanol, THF, acetato de etilo, un disolvente mixto de los mismos con agua y similares.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, TFA, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, complejo de ete-
30 rato-trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño, gel de sílice, bromuro de zinc y similares. Los ejemplos preferibles incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, TFA y similares.

Alternativamente, el compuesto (iv) puede prepararse tratando el compuesto (iii) en un disolvente en presencia de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 3 equivalentes a una cantidad en gran exceso de una base a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 10°C y 100°C, durante de 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, nitrometano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, THF, agua y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen etanol, THF, un disolvente mixto de los mismos con agua y similares.

Los ejemplos de la base incluyen terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de litio, metóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio y similares. Los ejemplos preferibles incluyen metóxido de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Etapas 3

El compuesto (vi) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (iv) con de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes del compuesto (v) en un disolvente en presencia de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, durante de 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, THF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetoamida (DMA), benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, piridina, tetralina y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen 1,4-dioxano, THF y similares.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, carbonato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y similares. Los ejemplos preferibles incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU y similares.

5

El compuesto (v) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente, o sintetizarse según métodos conocidos [por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, vol. 13, págs. 5717-5732] o métodos modificados de los mismos.

10

Etapas 4

El compuesto (vii) puede sintetizarse tratando el compuesto (vi) con de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de un compuesto de mercaptano sin disolvente o en un disolvente en presencia de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado, durante de 5 minutos a 72 horas.

20

Los ejemplos del disolvente incluyen cloroformo, etanol, metanol, THF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, DMF, DMA, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetato de etilo y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen etanol, DMF, DMA y similares.

25

Los ejemplos del compuesto de mercaptano incluyen alquilmercaptano C₁₋₂₀, ácido mercaptoacético y similares. Los ejemplos preferibles incluyen ácido mercaptoacético y similares.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, carbonato de potasio, DBU y similares. Los ejemplos preferibles incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU y similares.

Etapas 5

El compuesto (x-a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (vii) con de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes del compuesto (ix) en un disolvente en presencia de 1 equivalente a
5 una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de una base a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado, durante de 5 minutos a 72 horas.

10 Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, THF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, DMF, DMA, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, piridina, tetralina y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen DMF, DMA y similares.

15 Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, DBU, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de litio, metóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, butil-litio, sec-butil-
20 litio, terc-butil-litio, fenil-litio y similares. Los ejemplos preferibles incluyen carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, DBU y similares.

El compuesto (ix) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente, o sintetizarse según métodos conocidos (por ejemplo, Jikken Kagaku Kouza 13, editado por The Chemical Society of Japan, quinta edición).
25

Etapa 6

El compuesto (viii) puede prepararse de la misma manera que en la etapa 5,
30 usando el compuesto (vi) y el compuesto (ix).

Alternativamente, el compuesto (viii) puede prepararse de la misma manera que en la etapa 1, usando el compuesto (vi) y el compuesto (xi).

El compuesto (xi) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente, o sintetizarse según métodos conocidos (por ejemplo, Jikken Kagaku Kouza 14, editado por The Chemical Society of Japan, quinta edición).

5 Etapa 7

El compuesto (x-a) puede prepararse de la misma manera que en la etapa 4, usando el compuesto (viii).

10 Etapa 8

El compuesto (xii-a) puede prepararse tratando el compuesto (x-a) con de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de un agente oxidante en un disolvente a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 0°C y 50°C, durante de 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter, metanol, etanol, alcohol isopropílico, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetato de etilo, agua y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen diclorometano y similares.

Los ejemplos del agente oxidante incluyen ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de benzoílo, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio y similares. Los ejemplos preferibles incluyen ácido meta-cloroperbenzoico.

Entre el compuesto (xii-a), cada compuesto con $m = 1$ o $m = 2$ puede obtenerse, por ejemplo, ajustando condiciones tales como la equivalencia del agente oxidante y la temperatura de reacción, y pueden existir juntos. Cuando existen juntos, la proporción de los compuestos no está particularmente limitada, y puede usarse cualquiera en la siguiente etapa.

Etapa 9

El compuesto (I-a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (xii-a) con de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de, preferiblemente de 1 a 20 equivalentes del compuesto (xiii) en un disolvente a una temperatura de entre 0°C
5 y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado, durante de 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, THF, 1,4-
10 dioxano, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano, DMF, DMA, N-metilpirrolidona (NMP). dimetilsulfóxido (DMSO), benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetato de etilo y similares. Estos pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla. Los ejemplos preferibles incluyen THF, 1,2-dicloroetano y similares.

15 El compuesto (xiii) puede obtenerse a partir de, por ejemplo, productos disponibles comercialmente.

Etapas 10

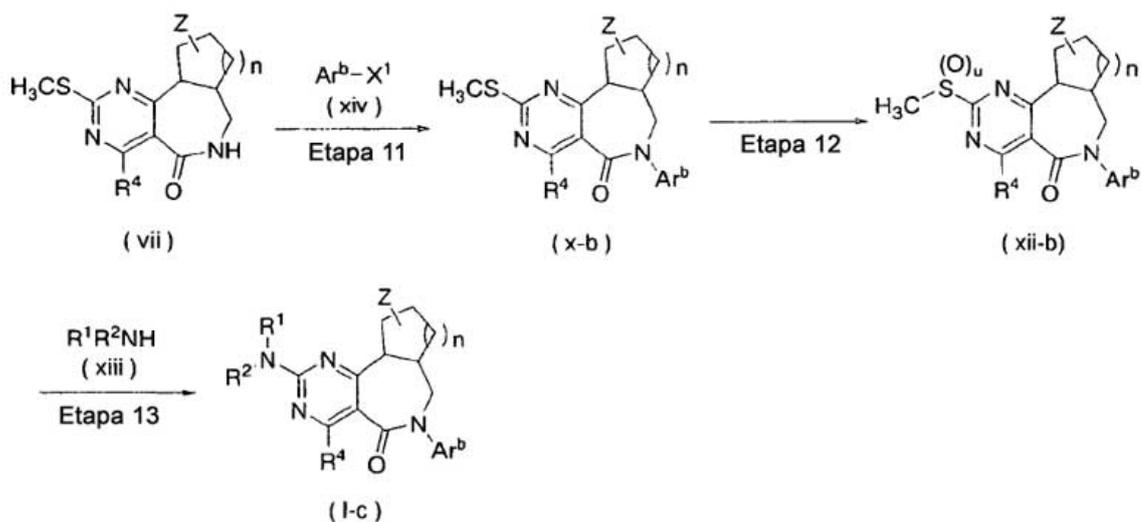
20 El compuesto (I-b) puede prepararse de la misma manera que en las etapas 8 y 9, usando el compuesto (vii).

Método de preparación 2

Entre el compuesto (I), el compuesto (I-c) en el que (i) A es fenileno opcionalmente
25 te sustituido o piridindiilo opcionalmente sustituido, o (ii) A es un enlace, y R³ es arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido puede prepararse según las siguientes etapas.

[Fórmula química 16]

30



[en la que R¹, R², R⁴, Z, n, X¹ y u tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, y Ar^b representa A¹-R³ (en el que A¹ representa fenileno opcionalmente sustituido o piridindiilo opcionalmente sustituido dentro de la definición de A, y R³ es tal como se definió anteriormente, o A¹ representa un enlace, y R³ representa arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido dentro de la definición de R³ anteriormente)].

Etapa 11

10

El compuesto (x-b) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (vii) obtenido en la etapa 4 del método de preparación 1 con de 1 a 10 equivalentes del compuesto (xiv) en un disolvente en presencia de una cantidad catalítica a 10 equivalentes de un compuesto de cobre o un compuesto de paladio a una temperatura de entre temperatura ambiente y 140°C durante de 5 minutos a 72 horas. La reacción puede realizarse en presencia de una cantidad catalítica a 10 equivalentes de una base, o en presencia de una cantidad catalítica a 10 equivalentes de un compuesto de organofósforo.

20

Los ejemplos del compuesto de cobre incluyen cobre (0), yoduro de cobre (I), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), óxido de cobre (II), cloruro de cobre (I) y similares. Los ejemplos preferibles incluyen yoduro de cobre (I), acetato de cobre (II) y similares. Los ejemplos del compuesto de paladio incluyen acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0),

cloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) y similares. Los ejemplos preferibles incluyen acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y similares. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, cloruro de litio, cloruro de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, trietilamina, acetato de potasio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, etilendiamina, glicina, N-metilpirrolidina, piridina y similares. Los ejemplos preferibles incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, fosfato de potasio, etilendiamina y similares. Los ejemplos del compuesto de organofósforo incluyen trifenilfosfina, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, difenilfosfinoferroceno y similares. Los ejemplos preferibles incluyen 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen dietil éter, THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, DMSO, benceno, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, hexano y similares. Los ejemplos preferibles incluyen THF, DMF y similares.

20 Etapa 12

El compuesto (xii-b) puede prepararse de la misma manera que en la etapa 8 del método de preparación 1, usando el compuesto (x-b).

25 Etapa 13

El compuesto (I-c) puede prepararse de la misma manera que en la etapa 9 del método de preparación 1, usando el compuesto (xii-b).

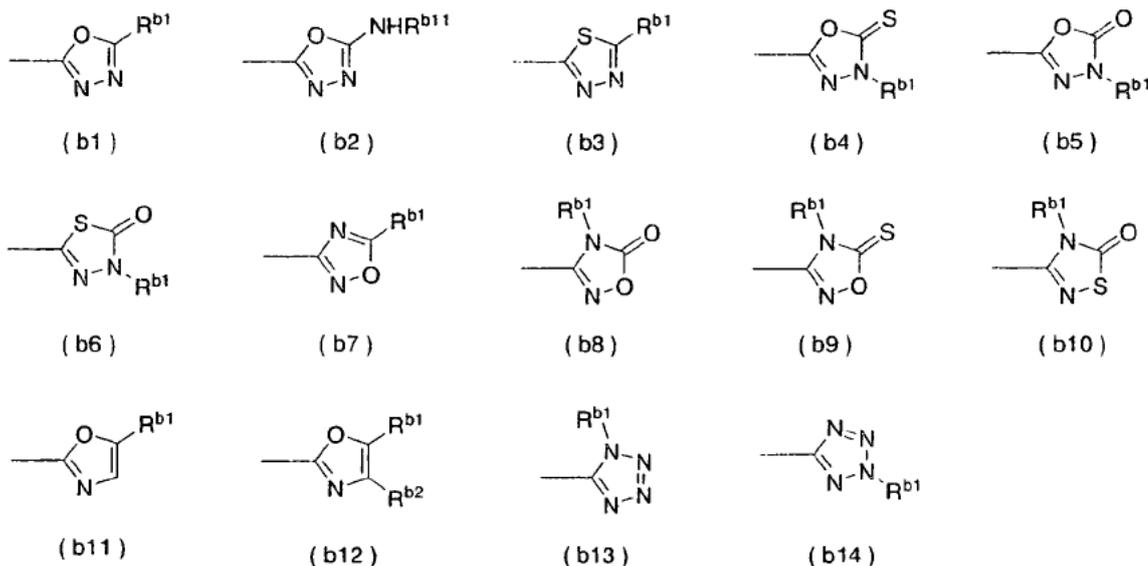
30 El compuesto (xiv) puede obtenerse a partir de productos disponibles comercialmente, o sintetizarse usando métodos conocidos.

Por ejemplo, cuando R^3 en Ar^b del compuesto (xiv) es uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas (b1) a (b14), el compuesto (xiv)

puede obtenerse según el esquema de las etapas A1 a A10 a continuación. Obsérvese que las condiciones de reacción en cada etapa pueden adaptarse a las condiciones de reacciones similares conocidas en el campo de la química sintética orgánica.

5

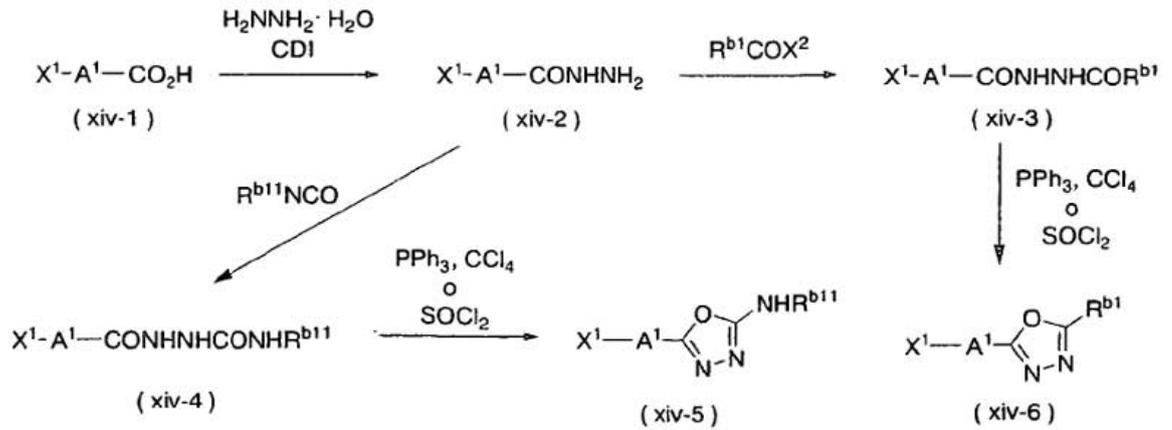
[Fórmula química 17]



- 10 (en la que R^{b1} y R^{b2} representan cada uno un sustituyente en el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido dentro de la definición de R^3 anteriormente, y NHR^{b1} representa uno de los sustituyentes en el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido dentro de la definición de R^3 anteriormente).

15 Etapa A1

[Fórmula química 18]

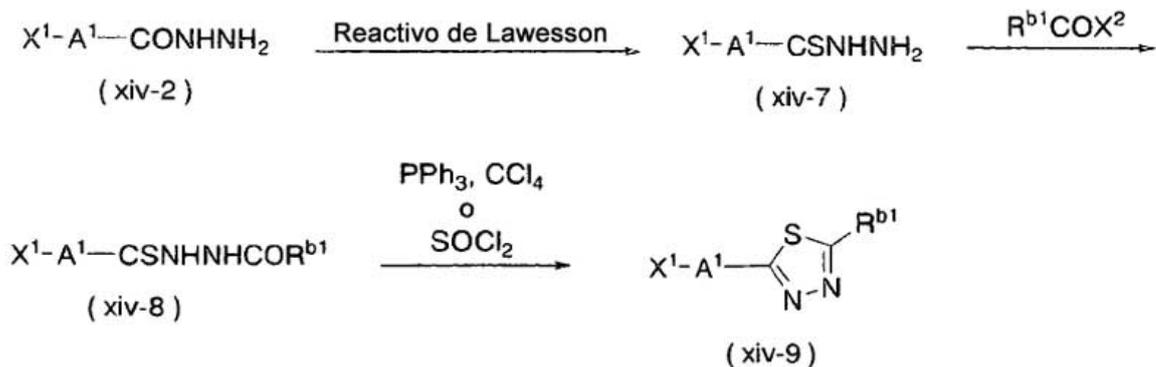


(en la que X^1 , A^1 , R^{b1} y NHR^{b11} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, X^2 representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi, bencenosulfonyloxi y similares, CDI significa carbonil-diimidazol, y Ph significa fenilo).

Etapa A2

10

[Fórmula química 19]



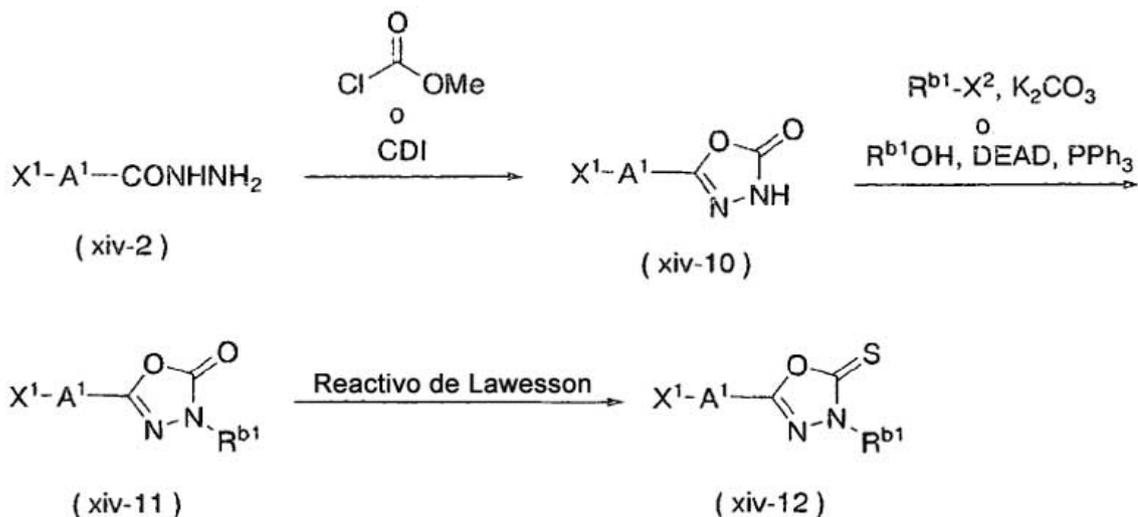
(en la que X^1 , A^1 , R^{b1} , X^2 y Ph tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

15

Etapa A3

[Fórmula química 20]

20

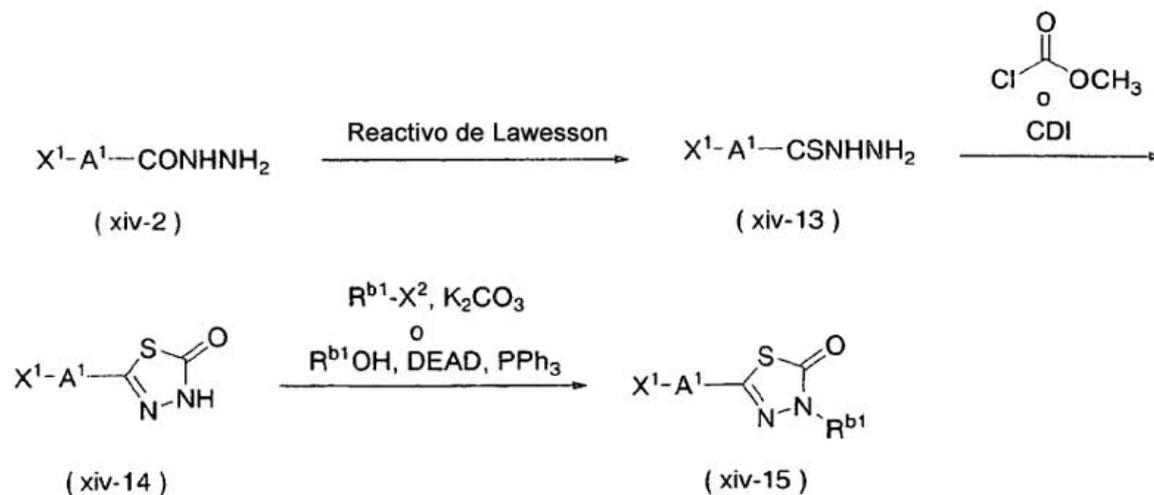


(en la que X¹, A¹, R^{b1}, X², DEAD, CDI y Ph tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

5

Etapa A4

[Fórmula química 21]

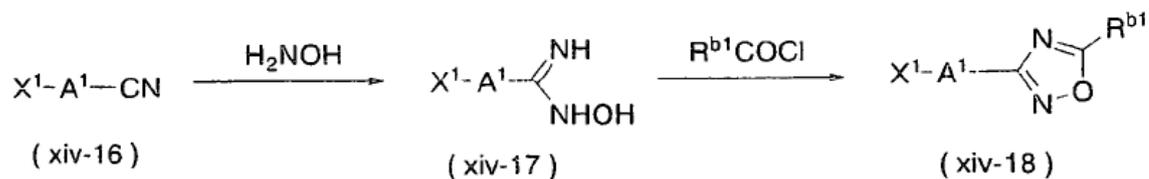


10

(en la que X¹, A¹, R^{b1}, X², DEAD, CDI y Ph tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

15 Etapa A5

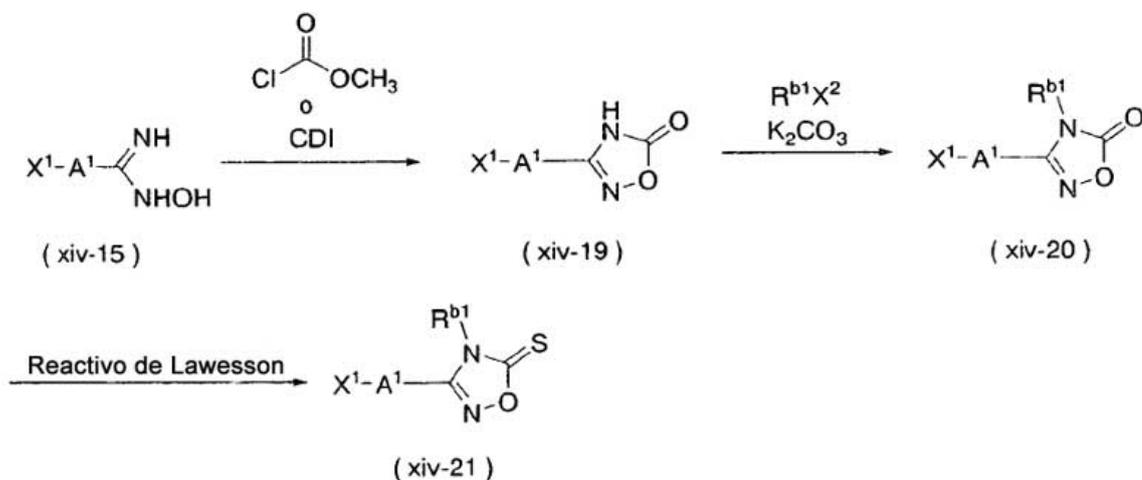
[Fórmula química 22]



- 5 (en la que X¹, A¹ y R^{b1} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

Etapa A6

10 [Fórmula química 23]

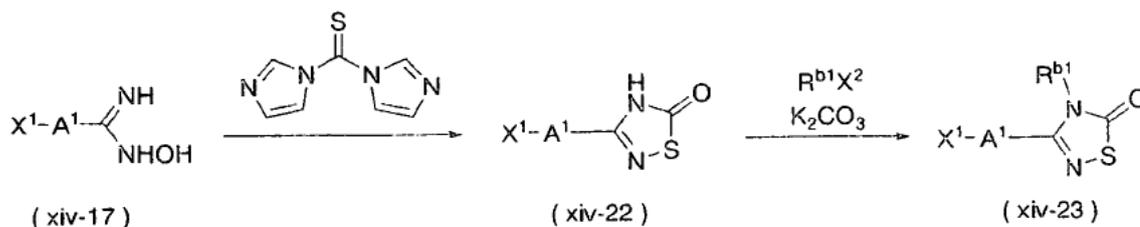


- 15 (en la que X¹, A¹, R^{b1}, X² y CDI tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

Etapa A7

[Fórmula química 24]

20

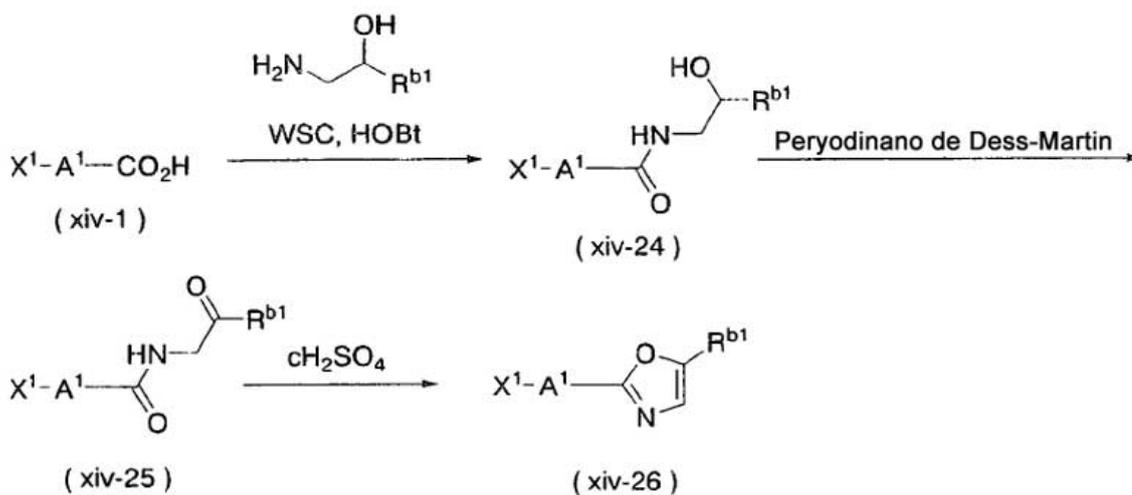


(en la que X^1 , A^1 , R^{b1} y X^2 tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

5

Etapa A8

[Fórmula química 25]



10

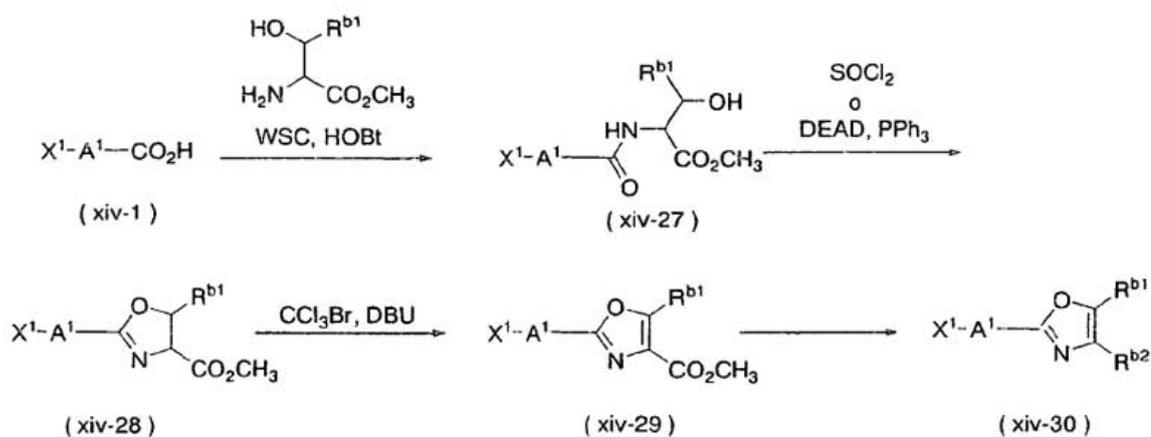
(en la que X^1 , A^1 , y R^{b1} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, WSC significa carbodiimida soluble en agua tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol y CH_2SO_4 significa ácido sulfúrico concentrado).

15

Etapa A9

[Fórmula química 26]

20

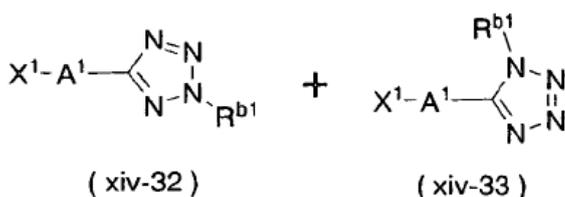
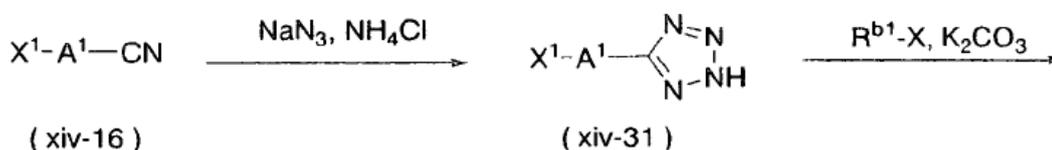


(en la que X^1 , A^1 , $R^{\text{b}1}$, $R^{\text{b}2}$, WSC, HOBT, DEAD, Ph y DBU tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

5

Etapa A10

[Fórmula química 27]



10

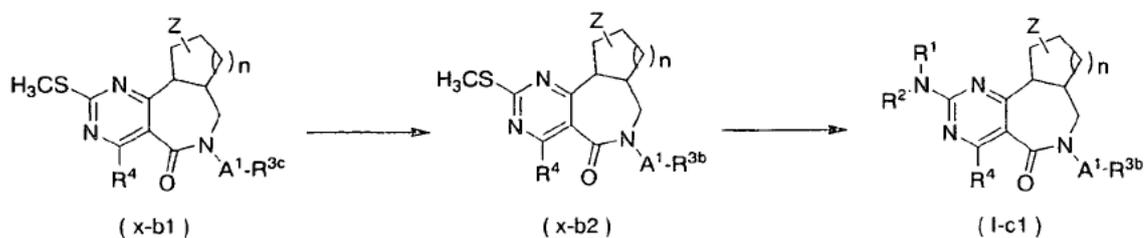
(en la que X^1 , A^1 y $R^{\text{b}1}$ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

15 Método de preparación 3

Entre el compuesto (I-c), el compuesto (I-c1) en el que Ar^{b} es $\text{A}^1\text{-R}^{\text{b}3}$ (en el que A^1 tiene el mismo significado que se definió anteriormente, y $\text{R}^{\text{b}3}$ representa uno cualquiera de los grupos representados por las fórmulas (b1) a (b13) anteriormente) puede prepararse alternativamente según el método del siguiente esquema.

Específicamente, el compuesto (I-c1) puede prepararse también realizando el tratamiento del compuesto (x-b1) que se obtuvo de la misma manera que en la etapa 11 del método de preparación 2 para obtener el compuesto (x-b2) de la misma manera que en cualquiera de las etapas A1 a A10, seguido por tratamiento del
 5 compuesto (x-b2) de la misma manera que en las etapas 12 y 13 del método de preparación 2.

[Fórmula química 28]



10

(en la que R¹, R², R⁴, Z, n, A¹ y R^{3b} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, y R^{3c} representa -COOH, -CONH₂, -CN o -C(NH)NHOH).

15

Método de preparación 4

Entre el compuesto (I-c), el compuesto (I-c1) en el que Ar^b es A¹-R^{3b} (en el que A¹ y R^{3b} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente) puede prepararse también realizando el tratamiento del compuesto (I-c2) obtenido, por ejemplo, en la etapa 13 del método de preparación 2, seguido por tratamiento de la misma manera que en cualquiera de las etapas A1 a A10.

[Fórmula química 29]



(en la que R^1 , R^2 , R^4 , Z , n , A , R^{3b} y R^{3c} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

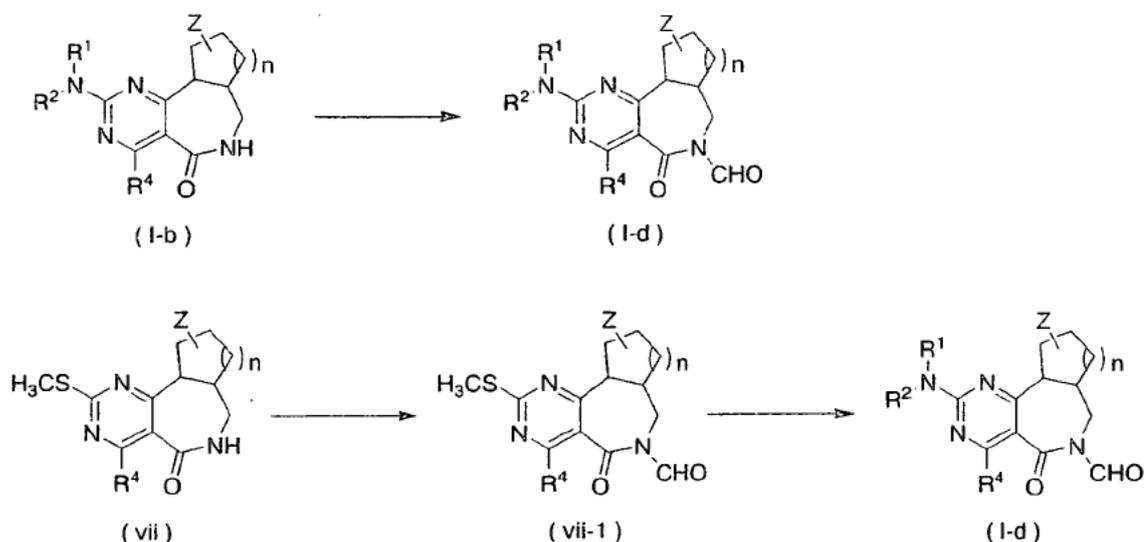
5

Método de preparación 5

Entre el compuesto (I), el compuesto (I-d) en el que A es $C=O$, y R^3 es un átomo de hidrógeno puede prepararse según el método del siguiente esquema. Específicamente, el compuesto (I-d) puede prepararse formilando el compuesto (I-b), sintetizado en la etapa 10 del método de preparación 1, usando métodos conocidos en el campo de la química sintética orgánica, o de manera similar formilando el compuesto (vii) sintetizado en la etapa 4 del método de preparación 1 para obtener el compuesto (vii-1), seguido por realizar el tratamiento de la misma manera que en la etapa 10 del método de preparación 1.

15

[Fórmula química 30]



(en la que R^1 , R^2 , R^4 , Z y n tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente).

- 5 La transformación de los grupos funcionales contenidos en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z del compuesto (I) puede realizarse usando métodos conocidos [por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, y R.C. Larock, Vch Verlagsgesellschaft Mbh (1999)] o métodos modificados de los mismos.
- 10 Los productos intermedios y compuestos deseados de los métodos de preparación anteriores pueden aislarse y purificarse mediante métodos de separación y purificación comúnmente usados en química sintética orgánica, por ejemplo, tal como filtración, extracción, lavado, secado, condensación, recristalización y diversos tipos de cromatografía. Los productos intermedios pueden suministrarse a la
- 15 siguiente reacción sin ninguna purificación.

Entre el compuesto (I), puede existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, o tautómeros. La presente invención abarca estos y todos los demás posibles isómeros y mezclas de los mismos.

20

- Para obtener una sal del compuesto (I), cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, puede purificarse tal como está. Además, cuando el compuesto (I) se obtiene en una forma libre, el compuesto (I) puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, seguido por adición de un ácido o una base para formar una sal. Entonces, la sal resultante puede aislarse y purificarse.
- 25

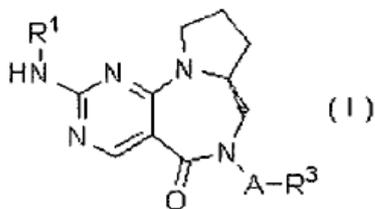
El compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir como un aducto con agua o diversos disolventes. Tales aductos también se abarcan por la presente invención.

30

La tabla 1 a la tabla 21 a continuación muestran ejemplos específicos del compuesto (I) obtenidos mediante la presente invención.

[Tabla 1]

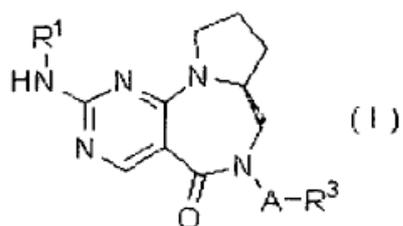
Tabla 1



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
1	1	CH ₂ CH ₃	
2	2	CH ₂ CH ₃	
3	3	CH ₂ CH ₃	
4	4	CH ₃	
5	5	CH ₂ CH ₃	
6	6	CH ₂ CH ₃	
7	7	CH ₂ CH ₃	
8	8	CH ₂ CH ₃	
9	9	CH ₂ CH ₃	
10	10	CH ₂ CH ₃	
11	11	CH ₂ CH ₃	

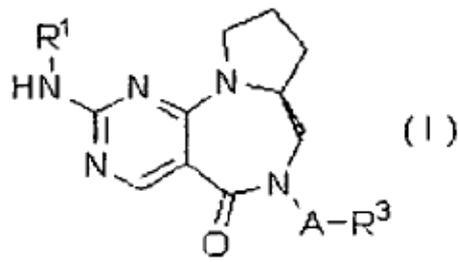
5 [Tabla 2]

Tabla 2



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
12	12	CH ₂ CH ₃	
13	13	CH ₂ CH ₃	
14	14	CH ₂ CH ₃	
15	15	CH ₂ CH ₃	
16	16	CH ₂ CH ₃	
17	17	CH ₂ CH ₃	
18	18	CH ₂ CH ₃	
19	19	CH ₂ CH ₃	
20	20	CH ₂ CH ₃	
21	21	CH ₂ CH ₃	
22	22	CH ₂ CH ₃	

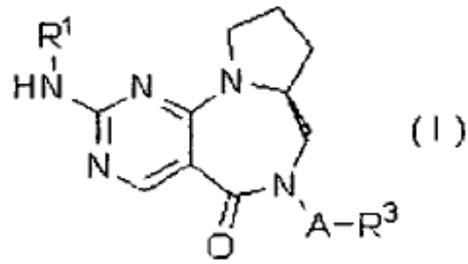
[Tabla 3]



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
23	23	CH ₂ CH ₃	
24	24	CH ₂ CH ₃	
25	25	CH ₂ CH ₃	
26	26	CH ₂ CH ₃	
27	27	CH ₂ CH ₃	
28	28	CH ₂ CH ₃	
29	29	CH ₂ CH ₃	
30	30	CH ₂ CH ₃	
31	31	CH ₂ CH ₃	
32	32	CH ₂ CH ₃	
33	33	CH ₂ CH ₃	
34	34	CH ₂ CH ₃	
35	35	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 4]

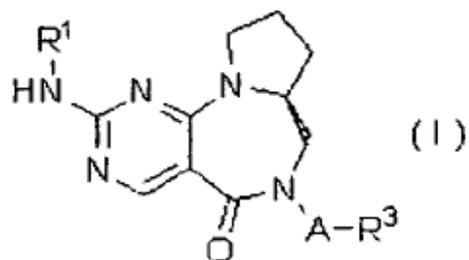
Tabla 4



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
36	36	CH ₂ CH ₃	
37	37	CH ₂ CH ₃	
38	38	CH ₂ CH ₃	
39	39	CH ₂ CH ₃	
40	40	CH ₂ CH ₃	
41	41	CH ₂ CH ₃	
42	42	CH ₂ CH ₃	
43	43	CH ₂ CH ₃	
44	44	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 5]

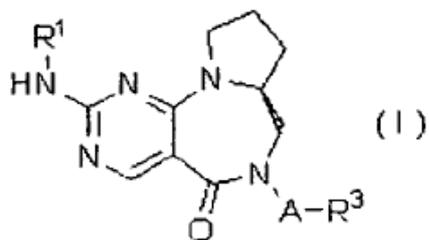
Tabla 5



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
45	45	CH ₂ CH ₃	
46	46	CH ₂ CH ₃	
47	47	CH ₂ CH ₃	
48	48	CH ₂ CH ₃	
49	49	CH ₂ CH ₃	
50	50	CH ₂ CH ₃	
51	51	CH ₂ CH ₃	
52	52	CH ₃	
53	53	CH ₃	

[Tabla 6]

Tabla 6

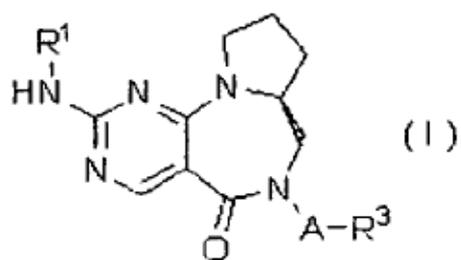


Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
54	54	H	
55	55	CH ₂ CH ₃	
56	56	CH ₂ CH ₃	
57	57	CH ₂ CH ₃	
58	58	CH ₃	
59	59	CH ₂ CH ₃	
60	60	CH ₃	
61	61	CH ₃	
62	62	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 7]

5

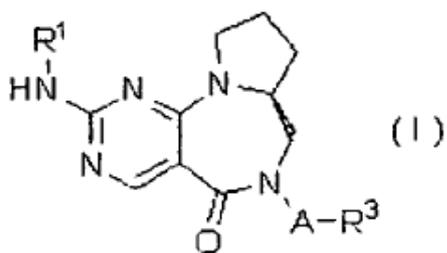
Tabla 7



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
63	63	CH ₂ CH ₃	
64	64	CH ₃	
65	65	CH ₃	
66	66	CH ₂ CH ₃	
67	67	CH ₂ CH ₃	
68	68	CH ₃	
69	69	CH ₃	
70	70	CH ₃	

[Tabla 8]

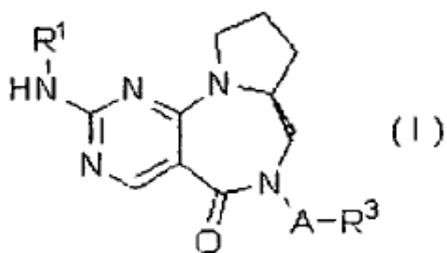
5 Tabla 8



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
71	71	CH ₂ CH ₃	
72	72	CH ₂ CH ₃	
73	73	H	
74	74	CH ₃	
75	75	CH ₂ CH ₃	
76	76	CH ₂ CH ₃	
77	77	CH ₃	
78	78	CH ₂ CH ₃	
79	79	CH ₃	

[Tabla 9]

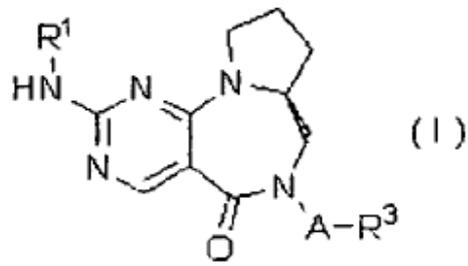
5 Tabla 9



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
80	80	CH ₃	
81	81	CH ₂ CH ₃	
82	82	CH ₂ CH ₃	
83	83	CH ₂ CH ₃	
84	84	CH ₂ CH ₃	
85	85	CH ₂ CH ₃	
86	86	CH ₃	
87	87	CH ₂ CH ₃	
88	88	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 10]

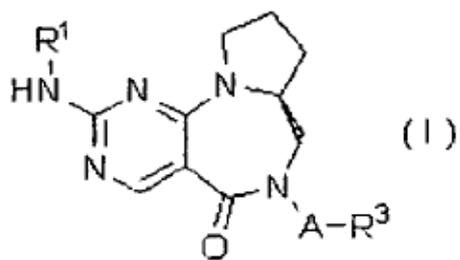
5 Tabla 10



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
89	89	CH ₃	
90	90	CH ₂ CH ₃	
91	91	CH ₂ CH ₃	
92	92	CH ₃	
93	93	CH ₂ CH ₃	
94	94	CH ₂ CH ₃	
95	95	CH ₂ CH ₃	
96	96	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 11]

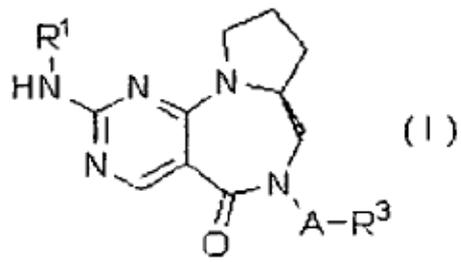
5 Tabla 11



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
97	97	CH ₃	
98	98	CH ₃	
99	99	CH ₃	
100	100	CH ₂ CH ₃	
101	101	CH ₂ CH ₃	
102	102	CH ₃	
103	103	CH ₂ CH ₃	
104	104	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 12]

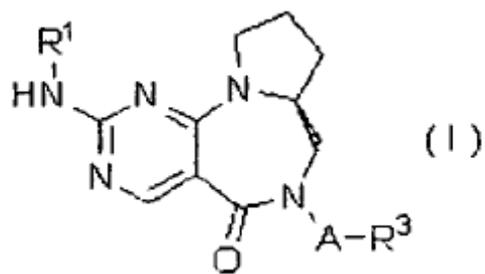
5 Tabla 12



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
105	105	CH ₃	
106	106	CH ₃	
107	107	CH ₂ CH ₃	
108	108	CH ₂ CH ₃	
109	109	CH ₂ CH ₃	
110	110	CH ₃	
111	111	CH ₂ CH ₃	
112	112	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 13]

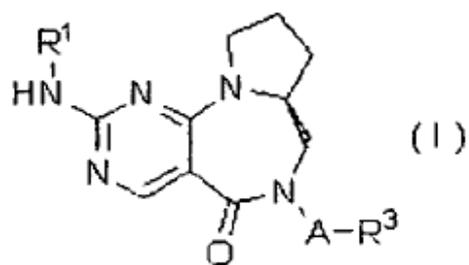
5 Tabla 13



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
113	113	CH ₃	
114	114	CH ₂ CH ₃	
115	115	CH ₂ CH ₃	
116	116	CH ₂ CH ₃	
117	117	CH ₂ CH ₃	
118	118	CH ₂ CH ₃	
119	119	CH ₃	
120	120	CH ₂ CH ₃	

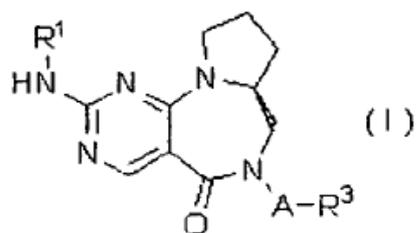
[Tabla 14]

5 Tabla 14



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
121	121	CH ₃	
122	122	CH ₂ CH ₃	
123	123	CH ₂ CH ₃	
124	124	CH ₂ CH ₃	
125	125	CH ₂ CH ₃	
126	126	CH ₃	
127	127	CH ₂ CH ₃	
128	128	CH ₂ CH ₃	
129	129	CH ₂ CH ₃	

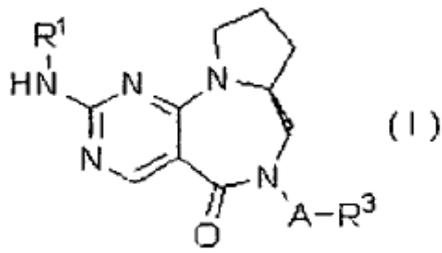
[Tabla 15]



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
130	130	CH ₃	
131	131	CH ₃	
132	132	CH ₂ CH ₃	
133	133	CH ₃	
134	134	CH ₂ CH ₃	
135	135	CH ₃	
136	136	CH ₂ CH ₃	
137	137	CH ₃	
138	138	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 16]

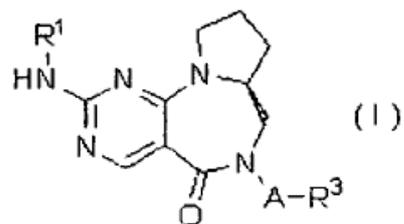
5 Tabla 16



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
139	139	CH ₂ CH ₃	
140	140	CH ₂ CH ₃	
141	141	CH ₂ CH ₃	
142	142	CH ₃	
143	143	CH ₂ CH ₃	
144	144	CH ₃	
145	145	CH ₂ CH ₃	
146	146	CH ₃	

[Tabla 17]

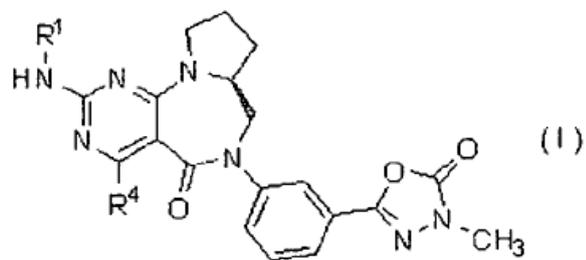
5 Tabla 17



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
147	147	CH ₂ CH ₃	
148	148	CH ₂ CH ₃	
149	149	CH ₂ CH ₃	
150	150	CH ₂ CH ₃	
151	151	CH ₂ CH ₃	
152	152	CH ₂ CH ₃	
153	153	CH ₂ CH ₃	
154	154	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 18]

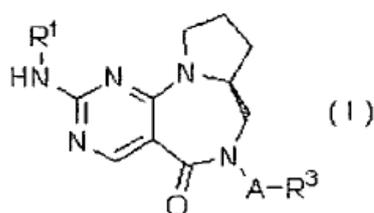
5 Tabla 18



Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	R ⁴
155	155	CH ₂ CH ₃	OCH ₃
156	156	CH ₃	NHCH ₃
157	157	CH ₂ CH ₃	Cl
158	158	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃
159	159	CH ₂ CH ₃	N(CH ₃) ₂
160	160	CH ₂ CH ₃	
161	161	CH ₂ CH ₃	

[Tabla 19]

5 Tabla 19

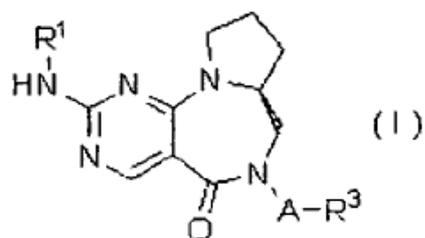


Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
----------------	------------------	----------------	------------------

162	162	CH ₃	
163	163	CH ₂ CH ₃	
164	164	CH ₂ CH ₃	
165	165	CH ₂ CH ₃	
166	166	CH ₂ CH ₃	
167	167	CH ₂ CH ₃	
168	168	CH ₂ CH ₃	
169	169	CH ₂ CH ₃	

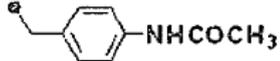
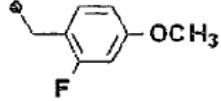
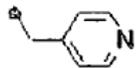
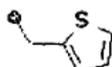
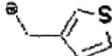
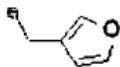
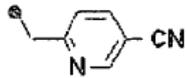
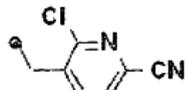
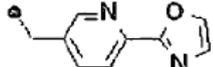
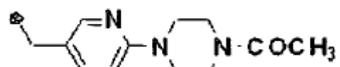
[Tabla 20]

Tabla 20



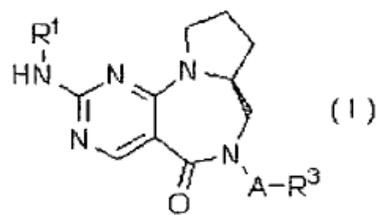
5

Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
----------------	------------------	----------------	------------------

170	170	CH ₂ CH ₃	
171	171	CH ₂ CH ₃	
172	172	CH ₂ CH ₃	
173	173	CH ₂ CH ₃	
174	174	CH ₂ CH ₃	
175	175	CH ₂ CH ₃	
176	176	CH ₂ CH ₃	
177	177	CH ₂ CH ₃	
178	178	CH ₂ CH ₃	
179	179	CH ₂ CH ₃	

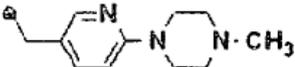
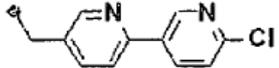
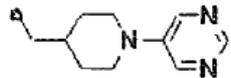
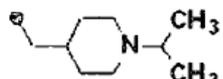
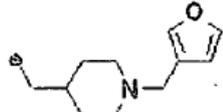
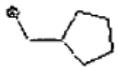
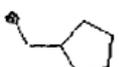
[Tabla 21]

Tabla 21



5

Ejemplo n.º	Compuesto n.º	R ¹	A-R ³
----------------	------------------	----------------	------------------

180	180	CH ₂ CH ₃	
181	181	CH ₂ CH ₃	
182	182	CH ₂ CH ₃	
183	183	CH ₂ CH ₃	
184	184	CH ₂ CH ₃	
185	185	CH ₂ CH ₂ CH ₃	
186	186	CH ₂ CH ₂ F	

Los efectos farmacológicos de compuestos representativos se describen a continuación en detalle basándose en ejemplos de prueba.

5 Ejemplo de prueba 1: Experimento de unión a proteína $\alpha_2\delta$

Se realizó el experimento según el método descrito en European Journal of Pharmacology 1993; 244: 293-301, que hace referencia al informe por Woodruff GN. *et al.* (Journal of Biological Chemistry 1996; 271: 5768-76).

10 (1) Preparación de fracciones de membrana a partir de corteza cerebral de rata

Se adquirieron ratas macho SD a 6 semanas de edad y se mantuvieron durante 7 días o más antes de extraer la corteza cerebral. Se lavó ligeramente la corteza cerebral extraída con tampón Tris-sacarosa [tampón Tris-sacarosa A (sacarosa 15 0,32 mol/l, tris-acetato 5 mmol/l, EDTA 1 mmol/l, EGTA 1 mmol/l, que contiene un comprimido de cóctel inhibidor de proteasas, pH 7,4)]. Entonces, se colocó la corteza cerebral en tampón Tris-sacarosa A, y se homogeneizó mediante 15 golpes (250 rpm) de un homogeneizador de teflón para extraer extractos brutos. Se centrifugaron los extractos brutos a 2.000 rpm, a 4°C durante 10 minutos, y se recogió 20 el sobrenadante. Tras añadir tampón Tris-sacarosa A al sedimento resultante, se homogeneizó la mezcla y se centrifugó según los procedimientos explicados de

manera resumida anteriormente. Se combinó el sobrenadante resultante con el sobrenadante obtenido anteriormente para obtener un sobrenadante total. Se centrifugó el sobrenadante total a 20.000 rpm, a 4°C durante 30 minutos, y se eliminó el sobrenadante (fracción citosólica). Entonces se agitó el sedimento restante

5 (fracción de membrana celular) durante 1 hora, tras añadir tampón Tris-acetato A (tris-acetato 5 mmol/l, EDTA 1 mmol/l, EGTA 1 mmol/l, que contiene un comprimido de cóctel inhibidor de proteasas, pH 8,0). Se centrifugó el extracto agitado a 26.500 rpm, a 4°C durante 30 minutos, y se añadió tampón Tris-sacarosa B (sacarosa 1,2 mol/l, tris-acetato 5 mmol/l, pH 7,4) al sedimento resultante. Se dispuso

10 la mezcla en porciones de 15 ml porciones en tubos de centrifuga, y se dispuso en capas suavemente 9 ml de tampón Tris-sacarosa C (sacarosa 0,9 mol/l, tris-acetato 5 mmol/l, pH 7,4) sobre la superficie del líquido en cada tubo de centrifuga sin alterar la superficie de contacto. Se sometieron los tubos de centrifuga a centrifugación a 43.000 rpm, a 4°C durante 90 minutos, y se recogió la fracción de

15 membrana en la superficie de contacto del tampón Tris-sacarosa B y el tampón Tris-sacarosa C con una pipeta Pasteur. Después de eso, se añadió tampón Tris-acetato B (tris-acetato 5 mmol/l, pH 7,4) a la fracción de membrana recogida, y se centrifugó la mezcla a 26.500 rpm, a 4°C durante 20 minutos. Se resuspendió el sedimento resultante en tampón Tris-acetato B como fracciones de membrana de

20 corteza cerebral, y se almacenó a -80°C hasta el experimento de unión. Para el experimento de unión, se centrifugó la suspensión almacenada a 32.000 rpm, a 4°C durante 30 minutos, y se añadió un tampón de unión que va a usarse para el experimento de unión (descrito posteriormente) al sedimento resultante, que entonces se resuspendió con una jeringuilla equipada con una aguja de inyección

25 para ajustar la concentración a los valores deseados.

(2) Experimento de inhibición de la unión a [³H]-gabapentina

A cada pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos se le añadieron 20 µl

30 de un compuesto de prueba diluido 5 veces con respecto a la concentración final usando un tampón de unión (disolución de HEPES 10 mmol/l solución que contiene BSA al 0,1% p/v, ajustada a pH 7,4 con NaOH). 20 µl de [³H]-gabapentina diluida hasta 100 nmol/l con un tampón de unión (concentración final de 20 nmol/l),

y 60 μl de la fracción de membrana de corteza cerebral de rata obtenida en (1) anteriormente (12 μg de fracción de membrana). Tras mezclarse meticulosamente, se dejó que la mezcla reaccionara durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la reacción, se filtraron las muestras de reacción con succión usando una placa filtrante con polietilenimina al 0,3% en volumen (50 μl /pocillo) y un colector de células. Entonces, se lavó el filtrado con tampón de lavado enfriado con hielo (NaCl 100 mmol/l, BSA al 0,1% p/v). Tras lavar, se añadió cóctel de centelleo (MicroScint-20, adquirido de PerkinElmer; 50 μl /pocillo) a la placa filtrante secada, y se midió la radiactividad del filtro. Se tomó la radiactividad en ausencia del compuesto de prueba como la cantidad de unión total, y se tomó la radiactividad resultante de la gabapentina sin marcar (concentración final de 100 $\mu\text{mol/l}$) que se añadió como compuesto de prueba como la cantidad de unión no específica. Se calculó la actividad inhibidora de la unión del compuesto de prueba tal como sigue, usando la radiactividad en presencia del compuesto de prueba como la cantidad de unión.

[Ecuación 1]

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = 100 \times \frac{(\text{cantidad de unión total}) - (\text{cantidad de unión en presencia del compuesto de prueba})}{(\text{cantidad de unión total}) - (\text{cantidad de unión no específica})}$$

Como resultado, los compuestos 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 158, 163, 164, 171, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183 y 184 mostraron actividades inhibidoras del 50% o más a 0,1 $\mu\text{mol/l}$.

A partir de la prueba anterior, se confirmó que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una alta afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$. Se espera por tanto que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueda modular funciones de la proteína $\alpha_2\delta$, y sea útil como agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades tales como dolor (por ejemplo, tal como dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor posoperatorio, dolor tras extracción, dolor musculoesquelético crónico, dolor noci-ceptivo, dolor psicogénico y dolor menstrual), migraña, prurito, síntoma del tracto urinario inferior, síndrome del intestino irritable, epilepsia, síndrome de las piernas inquietas, sofoco, trastorno del estado de ánimo y trastorno del sueño.

Ejemplo de prueba 2: Efecto analgésico de compuestos en ratas con lesión nerviosa por constricción crónica

Se produjeron ratas con lesión nerviosa por constricción crónica modificando parcialmente el método de Mosconi y Kruger *et al.* [Pain, 1996, vol. 64, p. 37-57] con ligeras modificaciones.

Se exfolió el nervio ciático en la pata posterior izquierda de ratas Crl:CD (SD) macho bajo anestesia con pentobarbital, y se envolvió el sitio de exfoliación con un tubo de polietileno (nombre comercial: Intramedic; tamaño: PE-60; Becton Dickinson) que tenía una longitud de 2 mm. En los días 14 a 21 tras la cirugía, se colocaron las ratas en una jaula cuádruple acrílica (anchura 900 mm x profundidad 210 mm x altura 140 mm) con un suelo de malla de alambre que consistía en 4 jaulas conectadas en una fila. Se realizó la evaluación del dolor tras al menos 20 minutos para permitir que las ratas se aclimataran al nuevo entorno.

En la evaluación del dolor, se usaron filamentos de von Frey (nombre comercial: Touch Test Sensory Evaluator; modelo: 58011; Muromachi Kikai Co., Ltd.). Se calcularon los resultados como umbrales de dolor. Es decir, usando un filamento de von Frey de diferente intensidad de estímulo, se proporcionó estimulación a la superficie plantar del lado lesionado de las ratas con lesión nerviosa por constricción crónica, y se obtuvo la intensidad de estímulo para provocar la respuesta de

retirada de la pata. Basándose en estos resultados, se calcularon umbrales del dolor del 50% (umbrales de retirada de la pata; g) según el método de altibajos de Dixon [Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 1980, vol. 20, p. 441-462]. Los umbrales de dolor del 50% de ratas normales fueron de 10 a 12 g en promedio.

Para la evaluación de los compuestos de prueba, se usaron ratas con umbrales de dolor del 50% de menos de 4 g. Se suspendieron los compuestos de prueba en una disolución de metilcelulosa acuosa al 0,5%, y se administraron por vía oral a un volumen de 5 ml/kg. Tras 3 horas, se midieron los umbrales de dolor usando filamentos de von Frey.

Como resultado, los compuestos 16, 20, 43, 72, 74, 89, 90 y 137 aumentaron significativamente los umbrales de dolor a la dosis de 30 mg/kg o menos. En otras palabras, se mostró que estos compuestos tenían efectos terapéuticos y/o preventivos para el dolor.

Se considera por tanto que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, específicamente como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia trigeminal, dolor diabético, neuralgia posherpética, lumbalgia neuropática, dolor relacionado con VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio y similares.

Ejemplo de prueba 3: Efectos sobre el prurito en el modelo de dermatitis crónica con aplicaciones de hapteno repetidas

Se produjo un modelo de dermatitis crónica con aplicaciones de hapteno repetidas modificando parcialmente el método de Kitagaki *et al.* [Journal of Investigative Dermatology, 1995, vol. 105, p. 749-755].

Se usó oxazolona (Sigma-Aldrich) como hapteno, y se disolvió en acetona (Kanto Kagaku) para preparar una disolución de oxazolona-acetona al 0,5% p/v (disolución de antígeno). Se sensibilizaron ratones BALB/c (6 semanas de edad) mediante una única aplicación de la disolución de antígeno (10 µl) a la espalda supe-

rior afeitada. Tras 7 días (día 0), se sometieron repetidamente los ratones a aplicación de la disolución de antígeno (10 µl) a la espalda superior hasta el día 16 a intervalos de 3 días, produciendo de ese modo un modelo de dermatitis crónica. Se suspendieron los compuestos de prueba (compuestos 3 y 35) en una disolución de metilcelulosa (MC) acuosa al 0,5% p/v a una concentración de 10 mg/ml, y se administró por vía oral 10 ml/kg 1 hora antes de la aplicación de la disolución de antígeno en el día 16. Como grupo control, se administró sólo la disolución de MC acuosa al 0,5% p/v de la misma manera.

Se analizó la respuesta de picor de los ratones en el día 16 modificando parcialmente el método de Kuraishi *et al.* [European journal of pharmacology, 1995, vol. 275, p. 229-233].

Para permitir que los ratones se aclimataran al nuevo entorno, se dejaron los ratones en una jaula de observación acrílica (7,5 x 8 x 15 cm) durante 1 hora. Se pusieron los ratones de nuevo en la jaula inmediatamente tras la aplicación de la disolución de antígeno a la espalda superior, y se monitorizó el comportamiento de los ratones desatendidos con una videocámara de 8 mm. Se puso el video de nuevo para observar movimientos de rascado durante el periodo de 1 hora tras la aplicación de la disolución de antígeno. Durante la observación, se contaron los movimientos de rascado con las patas traseras alrededor del sitio de aplicación de la disolución de antígeno. Los ratones mostraron generalmente un movimiento de rascado continuo, rápido varias veces en aproximadamente un segundo. Se contó una serie de estos movimientos con un movimiento de rascado único.

Los resultados se muestran en la tabla 22.

[Tabla 22]

Tabla 22

Compuesto de prueba	El número de movimientos de rascado durante 1 h tras las aplicaciones de hapteno (recuentos)	
	Grupo de administración de com-	Grupo de control

	puesto de prueba (100 mg/kg)	
Compuesto 3	225 ± 37***	466 ± 51
Compuesto 35	84 ± 33***	298 ± 37

P < 0,001 prueba de la t

El número de movimientos de rascado en el grupo al que se le administró el compuesto 3 fue de 225±37, significativamente más pequeño que el del grupo control (466±51) (***: P < 0,001, prueba de la t).

5

El número de movimientos de rascado en el grupo al que se le administró el compuesto 35 fue de 84±33, significativamente más pequeño que el del grupo control (298±37) (***: P < 0,001, prueba de la t). A partir de estos resultados, se encontró que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo era útil como agente terapéutico para el prurito.

10

El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse solo. Sin embargo, generalmente, se proporciona preferiblemente como diversas clases de preparaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas pueden usarse en animales y seres humanos.

15

Una preparación farmacéutica según la presente invención puede incluir el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo o bien solo, o bien como una mezcla con cualquier otro principio activo para otros tratamientos. Además, estas preparaciones farmacéuticas se preparan mezclando el principio activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tal como un diluyente, disolvente y excipiente) y luego sometiendo la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de la ciencia farmacéutica.

25

En cuanto a la vía de administración, se prefiere seleccionar la vía de administración más eficaz. Los ejemplos de la vía de administración incluyen administración oral y administración parenteral tal como administración intravenosa.

30 La forma farmacéutica puede ser, por ejemplo, comprimidos o inyecciones.

Pueden prepararse formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, usando excipientes tal como lactosa, disgregantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa y similares.

Pueden prepararse formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, usando diluyentes o disolventes tales como una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de salmuera y disolución de glucosa, y similares.

Las dosis y las frecuencias de administración del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden variar dependiendo de la forma farmacéutica, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza o la gravedad del síntoma que va a tratarse y similares. En la administración oral, en general, se administra una dosis de 0,01 a 1,000 mg, preferiblemente, de 0,05 a 100 mg, a un paciente adulto una vez o varias veces al día. En la administración parenteral tal como administración intravenosa, se administra una dosis de 0,001 a 1,000 mg, preferiblemente de 0,01 a 100 mg a un paciente adulto una vez o varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían mediante los diversos estados descritos anteriormente.

La presente invención se describe a continuación más específicamente basándose en ejemplos de referencia y ejemplos.

Obsérvese que los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) usados en los ejemplos de referencia y ejemplos se midieron a 270 MHz o 300 MHz, y protones intercambiables pueden no observarse claramente dependiendo del compuesto y las condiciones de medición. Se usa la notación común para representar multiplicidad de la señal. El símbolo a indica señal aparentemente ancha.

Ejemplo de referencia 1

Clorhidrato de (S)-2-nitro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)bencenosulfonamida

Se disolvieron (S)-(-)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinmetanol (15,0 g, 74,5 mmol), N-terc-butoxicarbonil-o-nitrobenzenosulfonamida (27,2 g, 90 mmol) y trifenilfosfina (29,3 g, 111,8 mmol) en tolueno (500 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%,
 5 50,8 ml, 111,8 mmol) a 60°C a lo largo del transcurso de 15 minutos. Entonces se agitó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Tras enfriar con hielo la mezcla de reacción, se separó el sólido blanco precipitado mediante filtración, y se evaporó el filtrado a presión reducida dando N-terc-butoxicarbonil-N-[(S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetil]-2-nitrobenzenosulfonamida como una mezcla
 10 oleosa amarilla. Se disolvió la mezcla resultante en acetato de etilo (100 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente tras añadir acetato de etilo-cloruro de hidrógeno 4 ml/l (200 ml). Se separó el sólido precipitado por filtración, y se secó dando clorhidrato de (S)-2-nitro-N-(pirrolidin-2-ilmetil) benzenosulfonamida (15,1 g, 63%) como un sólido blanco.

15

ESI-EM: m/z 286 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,78-2,08 (m, 3H), 3,12-3,31 (m, 4H, solapado con DMSO), 3,58 (m, 1H), 7,88-8,12 (m, 3H), 8,61 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 9,10 (sa, 1H), 9,48 (sa, 1H).

20

Ejemplo de referencia 2

(S)-2-Metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo

Se suspendieron clorhidrato de (S)-2-nitro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)benzenosulfonamida (5,6 g, 17,4 mmol) obtenido en el ejemplo de referen-
 25 cia 1 y 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidincarboxilato de etilo (5,28 g, 22,7 mmol) disponible comercialmente en 1,4-dioxano (100 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora tras añadir N,N-diisopropiletilamina (8,9 ml, 52,2 mmol) a temperatura ambiente. Se separó el sólido blanco precipitado mediante filtración, y se lavó el residuo obtenido concentrando el filtrado mediante la adición de salmuera saturada. Tras la
 30 extracción con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se añadió un disolvente mixto (hexano/acetato de etilo = 1/1; 100 ml) al residuo obtenido tras la concentración. Entonces se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó el sólido precipitado por filtración

y se secó dando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (7,1 g, 85%) como un sólido blanco.

ESI-EM: m/z 482 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (t, J = 7,10 Hz, 3H),
 5 1,74 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,37-3,65 (m, 3H), 4,31 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 5,69 (t, J = 6,11 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 3

10 (S)-9-Metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 Se disolvió (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (12,6 g, 26,2 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2 en DMF/etanol = 1/1 (120 ml), y se agitó la mezcla a 75°C durante 2 horas tras añadir ácido mercaptoacético (5,46 ml, 78,6 mmol) y DBU (23,5 ml,
 15 157,2 mmol). Entonces, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa al residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se trituró el residuo obtenido tras la concentración con acetona dando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 20 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (4,4 g, 67%) como un sólido blanco.

ESI-EM: m/z 251 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,71 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
 2,04 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,31 (ddd, J=3,66, 8,06, 14,6 Hz, 1H),
 3,50 (dd, J=8,25, 15,03 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 6,93 (sa, 1H), 8,86 (s, 1H).

25

Ejemplo de referencia 4

Ácido 4,6-cicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico

Se disolvió 4,6-dicloro-2-metiltiopirimidina (1,00 g, 5,13 mmol) disponible comercialmente en THF (10 ml), y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora tras añadir
 30 una disolución de diisopropilamida de litio/THF-etilbenceno 2 mol/l (5,9 ml, 11,8 mmol) a -78°C. Entonces se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente tras añadir nieve carbónica a -78°C. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico al 10% para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a

presión reducida. Se resuspendió el residuo resultante con hexano, y se separó el sólido resultante por filtración dando ácido 4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico (964 mg, 79%).

- 5 ESI-EM: m/z 237 [M - H]⁻. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,60 (s, 3H), 9,68 (sa, 1H).

Ejemplo de referencia 5

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil]-pirrolidin-1-carboxílico

- 10 Se disolvió (S)-(-)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinmetanol (1,00 g, 4,97 mmol) disponible comercialmente en tolueno (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir ftalimida (877 mg, 5,96 mmol), trifenilfosfina (1,96 g, 7,46 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%, 3,4 ml, 7,46 mmol). Se agitó la mezcla adicionalmente a 60°C durante 4 horas.
- 15 Después de eso, se añadieron agua y acetato de etilo para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil]-pirrolidin-1-carboxílico (1,88 g, cuantitativo).

20

ESI-EM: m/z 331 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24-1,35 (s, 9H), 1,70-2,06 (m, 4H), 3,32-3,48 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,25 (m, 1H) 7,72-7,78 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 2H).

25

Ejemplo de referencia 6

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxílico

- Se disolvió éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil]-pirrolidin-1-carboxílico (4,67 g, 14,1 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 5 en etanol (71 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas tras añadir monohidrato de hidrazina (1,4 ml, 28,2 mmol). Tras eliminar los productos insolubles mediante filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando éster terc-butílico del ácido (S)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1,65 g, 58%).
- 30

ESI-EM: m/z 201 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (s, 9H), 1,71-1,99 (m, 4H), 2,68 (dd, J = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,24-3,51 (m, 2H), 3,77 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 7

5 Amida del ácido (S)-N-[(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico

Se añadieron cloruro de tionilo (1,6 ml, 22,1 mmol) y DMF (0,025 ml) a ácido 4,6-dicloro-2-(metiltio)-pirimidin-5-carboxílico (528 mg, 2,21 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4, y se agitó la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se centró la mezcla a presión reducida, y se secó el residuo durante 12 horas a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (11 ml), y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos tras añadir a -78°C trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol) y una disolución en diclorometano (11 ml) del éster terc-butílico del ácido (S)-2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxílico (295 mg, 1,47 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 6. Después de eso, se añadieron una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y acetato de etilo para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando amida del ácido (S)-N-[(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico (538 mg, 87%).

ESI-EM: m/z 421 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (s, 9H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,32-3,46 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 8,24 (sa, 1H).

Ejemplo de referencia 8

Clorhidrato de amida del ácido (S)-N-[(pirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico

30 Se disolvió amida del ácido (S)-N-[(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico (925 mg, 2,21 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 7 en acetato de etilo (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 mol/l (11 ml). Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se separó el sólido resul-

tante por filtración dando clorhidrato de amida del ácido (S)-N-[(pirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico (726 mg, 92%).

ESI-EM: m/z 322 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,88-2,29 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,20-3,46 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 8,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,10 (sa, 1H), 9,88 (sa, 1H).

Ejemplo de referencia 9

(S)-7-Cloro-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona

Se añadieron 1,4-dioxano (5,4 ml) y carbonato de potasio (770 mg, 5,60 mmol) a clorhidrato de amida del ácido (S)-N-[(pirrolidin-2-il)metil]-4,6-dicloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,280 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 8, y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se lavó el residuo con cloroformo. Tras concentrar el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-7-cloro-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (10,6 mg, 13%).

ESI-EM: m/z 285 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,58 (m, 1H), 1,75-2,28 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,52-3,99 (m, 4H).

Ejemplo 1

(S)-5-(4-Cianobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 1)

Etapa 1: Síntesis de (S)-4-(2-[(4-cianobencil)(2-nitrobencenosulfonil)amino]metil]pirrolidin-1-il)-2-metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo

Se disolvió (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobencenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,50 g, 3,11 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2 en DMF (20 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas tras añadir bromuro de 4-cianobencilo (794 mg, 4,05 mmol) y carbonato de potasio (597 mg, 4,05 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción mediante la adición de acetato de eti-

lo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró dando (S)-4-(2-{{(4-cianobencil)(2-nitrobencenosulfonil)amino}metil}pirrolidin-1-il)-2-metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo (1,85 g, cuantitativo).

5

ESI-EM: m/z 597 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (t, J = 6,41 Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,79-2,01 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,53-3,74 (m, 3H), 4,31 (q, J = 6,41, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,59-7,73 (m, 3H), 7,95
10 (dd, J = 1,46, 7,88 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de (S)-5-(4-cianobencil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona

Se disolvió (S)-4-(2-{{(4-cianobencil)(2-nitrobencenosulfonil)amino}metil}pirrolidin-
15 1-il)-2-metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo (1,85 g, 3,10 mmol) obtenido en la etapa 1 en DMF/etanol = 1/1 (20 ml), y se agitó la mezcla a 75°C durante 1,5 horas tras añadir ácido mercaptoacético (0,647 ml, 9,30 mmol) y DBU (2,78 ml, 18,6 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa y salmuera saturada. En-
20 tonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la concentración mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-(4-cianobencil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (1,12 g, cuantitativo).

25 ESI-EM: m/z 366 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,68 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,25, 2H), 7,66 (d, J = 8,25, 2H), 8,89 (s, 1H).

30 Etapa 3: Síntesis de (S)-5-(4-cianobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 1)

Se disolvió (S)-5-(4-cianobencil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,927 g, 2,54 mmol) obtenida en la etapa 2 en diclorometano (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 mi-

nutos tras añadir ácido 3-cloroperbenzoico (65%; 1,01 g, 3,81 mmol). Después de eso, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en THF (20 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (12,7 ml, 25,4 mmol). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se cristalizó en etanol/dietil éter dando el compuesto del título (compuesto 1) (0,620 g, 67%).

10

ESI-EM: m/z 363 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,09 (t, J = 7,61, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 3H, solapado con DMSO), 3,51-3,62 (m, 4H), 4,52 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,13 (sa, 1H), 7,45 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H).

15

Ejemplo 2

(S)-5-Ciclopentilmetil-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 2)

20

Etapa 1: Síntesis de (S)-4-(2-[[ciclopentilmetil-(2-nitrobencenosulfonil)amino]metil]pirrolidin-1-il)-2-metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo

Se disolvió (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobencenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,08 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2 en tolueno (20 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas tras añadir ciclopentanometanol (0,337 ml, 3,11 mmol), trifenilfosfina (0,817 g, 3,11 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%, 1,42 ml, 3,11 mmol). Tras enfriar con hielo la mezcla de reacción, se separó el sólido blanco precipitado mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida dando (S)-4-(2-[[ciclopentilmetil](2-nitrobencenosulfonil)amino]metil]pirrolidin-1-il)-2-metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo como una mezcla.

30

Etapa 2: Síntesis de (S)-5-ciclopentilmetil-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 2)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 2) (0,41 g, 60% (3 etapas)) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 1, usando (S)-4-(2-
5 {[(ciclopentilmetil)(2-nitrobenzenosulfonil)amino]metil}pirrolidin-1-il)-2-
metiltiopirimidin-5-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 330 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,17 (t, J = 7,51 Hz, 3H),
10 1,21 (m, 2H), 1,47-1,71 (m, 7H), 1,79 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 3,32-
3,51 (m, 6H), 3,66 (m, 3H), 5,79 (sa, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 3

(S)-5-(2,4-Difluorobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
15 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 3)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 3) (1,26 g, 52% (4 etapas)) de la misma manera que en el ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-
nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo
(3,10 g, 6,44 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

20 ESI-EM: m/z 374 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (t, J = 6,97 Hz, 3H),
1,57 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,35-3,56 (m, 5H), 3,70 (m,
2H), 4,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,20 (sa, 1H), 6,83 (m,
2H), 7,46 (q, J = 8,06 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

25

Ejemplo 4

(S)-5-Ciclopentilmetil-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 4)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 4) (0,106 g, 27% (4 etapas)) de la
30 misma manera que en el ejemplo 2, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-
nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo
(0,600 g, 1,25 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

ESI-EM: m/z 316 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22-2,23 (m, 13H), 2,98 (d, J = 5,12 Hz, 3H), 3,37-3,56 (m, 4H), 3,65-3,77 (m, 3H), 5,02 (da, J = 4,46 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

5 Ejemplo 5

9-Etilamino-5-(4-nitrobenzil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 5)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 5) (0,539 g, 23% (4 etapas)) de la misma manera que en el ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,00 g, 6,23 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

ESI-EM: m/z 383 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,09 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,25-3,43 (m, 4H, solapado con DMSO), 3,53-3,64 (m, 3H), 4,59 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,14 (sa, 1H), 7,53 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 6

20 5-(4-Aminobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 6)

Se disolvió el compuesto 5 (0,496 g, 1,30 mmol) obtenido en el ejemplo 5 en etanol/THF = 5/1 (12 ml), y se agitó la mezcla bajo una corriente de gas hidrógeno durante 2 horas tras añadir paladio sobre carbono (Pd-C) al 10% (50% de agua, 276 mg, 0,130 mmol). Se separaron los productos insolubles mediante filtración a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 6) (0,410 g, 90%).

30 ESI-EM: m/z 353 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 7,70, 15,0 Hz, 1H), 3,37-3,50 (m, 3H), 3,70 (m, 3H), 4,53 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,13 (sa, 1H), 6,66 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 7

(S)-N-[4-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ilmetil)fenil]nicotinamida (compuesto 7)

- 5 Se disolvió el compuesto 6 (80,0 mg, 0,227 mmol) obtenido en el ejemplo 6 en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (61,0 mg, 0,340 mmol) y trietilamina (0,095 ml, 0,340 mmol). Después de eso, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con
- 10 cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 7) (54,3 mg, 52%).
- 15 ESI-EM: m/z 458 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,11 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 3H), 3,47-3,61 (m, 4H), 4,52 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 7,12 (sa, 1H), 7,29 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,57 (ddd, J = 0,91, 4,77, 7,88 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 8,29 (ddd, J = 1,47, 2,20, 7,78 Hz, 1H), 8,53 (sa, 1H), 8,76 (dd, J = 1,47,
- 20 4,77 Hz, 1H), 9,10 (dd, J = 0,91, 2,20 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H).

Ejemplo 8

(S)-5-[(2-Cianopiridin-5-il)metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 8)

25

Etapa 1: Síntesis de 5-bromometil-2-cianopiridina

- Se disolvió 2-ciano-5-metilpiridina (1,90 g, 16,1 mmol) disponible comercialmente en cloroformo (100 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 6 horas tras añadir N-bromosuccinimida (4,29 g, 24,1 mmol) y α,α-azobisisobutironitrilo (0,792 g, 4,82 mmol). Tras enfriar con hielo la mezcla de reacción, se separó el precipitado
- 30 mediante filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 5-

bromometil-2-cianopiridina (1,69 g, 53%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 4,80 (s, 2H), 8,03 (dd, $J = 0,92, 8,07$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,20, 8,07$ Hz, 1H), 8,81 (da, $J = 1,83$ Hz, 1H).

5 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 8) (56,0 mg, 19% (4 etapas)) de la misma manera que en el ejemplo 1, usando 5-bromometil-2-cianopiridina (273 mg, 1,08 mmol) obtenida en la etapa 1 y (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo
10 (400 mg, 0,831 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

ESI-EM: m/z 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (t, $J = 7,76$ Hz, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,32-3,50 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,46 (sa, 1H), 7,66 (d, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,98, 7,76$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 1,82$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).
15

Ejemplo 9

(S)-5-(2-Cloro-4-cianobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
20 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 9)

Etapa 1: Síntesis de 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título (1,83 g, 63%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 8, usando 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (2,00 g, 13,2 mol) disponible comercialmente.
25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,57 (s, 2H), 7,55 (da, $J = 1,47$ Hz, 2H), 7,69 (sa, 1H).

Etapa 2:

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 9) (71,0 mg, 22% (4 etapas)) de la misma manera que en el ejemplo 1, usando 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo (239 mg, 1,08 mmol) obtenido en la etapa 1 y (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-

nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (400 mg, 0,831 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

ESI-EM: m/z 397 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J = 7,43 Hz, 3H),
 5 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,38-3,54 (m, 4H), 3,64-
 3,77 (m, 3H), 4,65 (d, 16,2 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,50 (sa, 1H), 7,44
 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,15, 7,76 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,98 Hz, 1H),
 8,77 (s, 1H).

10 Ejemplo 10

(S)-5-(4-Bromo-2-fluorobencil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 10)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 10) (2,29 g, 77% (4 etapas)) de la
 misma manera que en el ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-
 15 nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo
 (3,30 g, 6,85 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (t, J = 7,27 Hz, 3H),
 1,59 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,36-3,59 (m, 5H), 3,71 (m,
 20 2H), 4,72 (s, 2H), 5,18 (sa, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H). 8,77
 (s, 1H).

Ejemplo 11

(S)-9-Etilamino-5-[2-fluoro-4-(piridin-4-il)bencil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 25 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 11)

Etapa 1:

Se disolvió el compuesto 10 (412 mg, 0,948 mmol) obtenido en el ejemplo 10 en
 1,4-dioxano (10 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 2 horas tras añadir
 30 bis(pinacolato)diboro (602 mg, 2,37 mmol), [1,1-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf); 155 mg, 0,190 mmol) y
 acetato de potasio (465 mg, 4,74 mmol). Se separaron los productos insolubles
 mediante filtración a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida.
 Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de

gel de sílice dando pinacolato del ácido (S)-4-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ilmetil)-3-fluorofenilborónico (437 mg, 96%).

5 ESI-EM: m/z 482 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,54 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,32-3,53 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 4,73 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,17 (sa, 1H), 7,47 (m, 3H), 8,78 (s, 1H).

10 Etapa 2:

Se disolvió pinacolato del ácido (S)-4-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ilmetil)-3-fluorofenilborónico (120 mg, 0,249 mmol) obtenido en la etapa 1 en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 1,5 horas tras añadir clorhidrato de 4-bromopiridina
 15 (72,7 mg, 0,374 mmol), carbonato de sodio (79,3 mg, 0,748 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂(dppf); 20,3 mg, 24,9 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción mediante la adición de acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del
 20 título (compuesto 11) (53,0 mg, 50%).

ESI-EM: m/z 433 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,40-3,66 (m, 5H), 3,73 (m,
 25 2H), 4,79 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,35 (dd, J = 1,65, 11,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,83, 7,88 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 12

30 (S)-9-Etilamino-5-(3-metoxifenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 12)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,500 g, 2,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 en 1,4-dioxano (20 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 100°C tras añadir 3-yodoanisol (0,714 ml), yoduro de cobre (I) (76,0 mg, 0,400 mmol),
 5 fosfato de tripotasio (848 mg, 4,00 mmol) y etilendiamina (0,027 ml, 0,400 mmol). Se filtró la mezcla de reacción a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-(3-metoxifenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (575 mg, 81%).

10

ESI-EM: m/z 357 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,07(m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,74-3,89 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

15 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 12) (0,319 mg, 78%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(3-metoxifenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,410 mg, 1,15 mmol) obtenida en la etapa 1.

20

ESI-EM: m/z 354 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,88 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,37-3,85 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 5,75 (sa, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

25

Ejemplo 13

(S)-5-(3-Bromofenil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 13)

30 Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-(3-bromofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,671 g, 83%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-

tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,500 g, 2,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 3-bromoyodobenceno (0,764 ml, 5,99 mmol).

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (m, 1H), 1,94 (m, 1H),
 5 2,08 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 7,21 (dt, J = 1,65, 8,07 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,07 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 13) (0,543 mg, 82%) de la misma
 10 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(3-bromofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,670 mg, 1,65 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 403 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3H),
 15 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 5,33 (sa, 1H), 7,23 (dt, J = 1,83, 7,88 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 1,65, 7,70 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 14

20 (S)-9-Etilamino-5-[3-(piridin-4-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 14)

Etapa 1:

Se obtuvo pinacolato del ácido (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 25 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenilborónico (0,349 mg, 91%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 11, usando el compuesto 13 (0,345 mg, 0,857 mmol) obtenido en el ejemplo 13.

ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 8,98 Hz, 3H),
 30 1,35 (s, 12H), 1,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,55 (sa, 1H), 7,37 (dt, J = 1,83, 8,25 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,79 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 1,47, 7,15 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 14) (91,4 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 11, usando pinacolato del ácido (S)-3-(9-
 5 etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenilborónico (115 mg, 0,256 mmol) obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 401 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,76-3,90 (m,
 10 4H), 3,97 (m, 1H), 5,53 (sa, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 5H), 8,64 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 15

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 15 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 15)

Se disolvió el compuesto 13 (0,060 mg, 0,149 mmol) obtenido en el ejemplo 13 en tolueno (3 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 6 horas tras añadir 2-(tri-n-butilestanil)oxazol (0,062 ml, 0,298 mmol) y diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂; 11,0 mg, 0,0149 mmol). Después de eso, se añadió una disolución
 20 de fluoruro de amonio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se agitó vigorosamente la mezcla durante 30 minutos, y se filtró a través de Sellite. Tras extraer el filtrado con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante CCF preparativa dando el compuesto
 25 del título (compuesto 15) (23,0 mg, 39%).

ESI-EM: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,77-3,93 (m,
 30 4H), 4,01 (m, 1H), 4,41 (sa, 1H), 7,24 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 1,47, 7,88 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 1,47, 7,52 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 16

5-[3-(2-Cloropiridin-4-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 16)

5 Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-(3-bromofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (243 mg, 0,599 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 13 en 1,4-dioxano (7 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 2 horas tras añadir bis(pinacolato)diboro (0,380 g, 1,50 mol), [1,1-
 10 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf); 98,0 mg, 0,120 mmol), y acetato de potasio (0,295 g, 3,00 mmol). Se filtró la mezcla de reacción a través de Sellite, y se diluyó el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida me-
 15 diante cromatografía en columna de gel de sílice. Se disolvió el producto bruto resultante en 1,4-dioxano/agua = 4/1 (12,5 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 horas tras añadir 2-cloro-4-yodopiridina (216 mg, 0,902 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf); 49,0 mg, 0,060 mmol), y carbonato de sodio (191 mg, 1,80 mmol). Entonces se filtró la mezcla de reacción
 20 a través de Sellite, y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 5-[3-(2-cloropiridin-4-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 25 (113 mg, 43% (2 etapas)).

ESZ-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,70 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,82-3,95 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 7,35 (dt, J = 2,02, 7,33 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,65, 5,31 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 4H), 8,44
 30 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 16) (75,0 mg, 65%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando 5-[3-(2-cloropiridin-4-il)fenil]-9-

metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (113 mg, 0,258 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 6,94 Hz, 1H),
5 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,76-4,03 (m, 5H), 5,17 (sa, 1H), 7,34 (dt, J = 1,82, 7,27 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,49, 5,28 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 4H), 8,43 (dd, J = 0,66, 5,12 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 17

10 5-[3-(2-Cianopiridin-4-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 17)

Etapa 1:

Se disolvió 2-fluoro-4-yodopiridina (4,99 g, 22,4 mmol) preparada según un método conocido (documento WO2005/041663) en dimetilsulfóxido (75 ml), y se agitó
15 la mezcla a 100°C tras añadir cianuro de sodio (1,21 g, 24,7 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la
20 concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-ciano-4-yodopiridina (258 mg, 5%).

ESI-EM: m/z 231 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (dd, J = 1,65, 5,13 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,13 Hz, 1H).

25

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 17) (60,0 mg, 24% (3 etapas)) de la misma manera que en el ejemplo 16, usando 2-ciano-4-yodopiridina (207 mg, 0,900 mmol) obtenida en la etapa 1, y (S)-5-(3-bromofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-
30 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (243 mg, 0,599 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 13.

ESI-EM: m/z 426 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,77-3,89 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,18 (sa, 1H), 7,38 (dt, J = 1,47, 7,70 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 1,47, 8,07 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,83, 5,50 Hz, 1H), 7,91 (da, J = 1,83 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 18

3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoato de etilo (compuesto 18)

10

Etapa 1:

Se obtuvo 3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoato de etilo (0,59 g, 74%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,500 g, 2,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 3-yodobenzoato de etilo (3,32 ml, 20,0 mmol).

15

ESI-EM: m/z 399 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,40 (t, J = 7,27 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,79-3,93 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,90 (da, J = 1,16 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 1,32, 4,29 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

20

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 18) (169 mg, 86%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 12, usando 3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoato de etilo (199 mg, 0,500 mmol) obtenido en la etapa 1.

25

ESI-EM: m/z 396 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,43 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-4,02 (m, 5H), 4,38 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 5,22 (sa, 1H), 7,46 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 2,15, 7,77 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,98 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 2,15, 6,61 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

30

Ejemplo 19

N'-acetilhidrazida del ácido 3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (compuesto 19)

- 5 Se disolvió el compuesto 18 (169 mg, 0,427 mmol) obtenido en el ejemplo 18 en etanol (2,1 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 80°C tras añadir monohidrato de hidrazina (0,207 ml, 4,27 mmol). Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se secó a vacío. Se disolvió el residuo resultante en DMF (2 ml), y se agitó durante la noche tras añadir cloruro de acetilo
- 10 (0,0455 ml, 0,640 mmol) y trietilamina (0,119 ml, 0,854 mmol). Entonces, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 19)
- 15 (74,0 mg, 41% (2 etapas)).

ESI-EM: m/z 424 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,69-3,94 (m, 5H), 5,52 (sa, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,74 (s,

20 1H).

Ejemplo 20

9-Etilamino-5-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 20)

- 25 Se disolvió el compuesto 19 (136 mg, 0,320 mmol) obtenido en el ejemplo 19 en acetonitrilo (2,1 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora bajo irradiación con microondas (CEM; Discover, 300 vatios, 150°C) tras añadir tricloroacetitrilo (0,0646 ml, 0,640 mmol) y resina soportada en trifenilfosfina (trifenilfosfina, soportada en polímero; P/G 3,08 mmol, 320 mg, 0,960 mmol). Se separó la resina me-
- 30 diante filtración, y se recogió el filtrado, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 20) (108 mg, 83%).

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₃) δ (ppm): 1,15 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,36 (m, 2H, solapado con DMSO), 3,70 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 7,24 (sa, 1H), 7,53 (dt, J = 1,47, 8,43 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,07 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 1,47, 7,52
5 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H)

Ejemplo 21

(S)-5-(3-Bromopiridin-5-il)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 21)

10

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-(3-bromopiridin-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,653 g, 81%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,500 g, 2,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 3-bromo-5-yodopiridina (1,70 g, 5,99 mmol).
15

ESI-EM: m/z 407 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 4H), 4,01 (m, 1H), 7,85 (t, J = 1,98 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).
20

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 21) (0,279 g, 81%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(3-bromopiridin-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,349 g, 0,859 mmol) obtenida en la etapa 1.
25

ESI-EM: m/z 404 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,77-3,97 (m, 5H), 5,55 (sa, 1H), 7,86 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).
30

Ejemplo 22

(S)-9-Etilamino-5-[3-(piridin-4-il)piridin-5-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 22)

Se disolvió el compuesto 21 (80,0 mg, 0,198 mmol) obtenido en el ejemplo 21 en
 5 1,4-dioxano/agua = 4/1 (5 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas tras
 añadir ácido 4-piridinborónico (73,0 mg, 0,595 mmol), [1,1-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf); 16,0 mg, 0,0198 mmol)
 y carbonato de sodio (63,0 mg, 0,595 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción me-
 diante la adición de acetato de etilo. Entonces, se lavó la fase orgánica con agua
 10 y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se
 purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante
 CCF preparativa dando el compuesto del título (compuesto 22) (46,0 mg, 58%).

ESI-EM: m/z 402 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,52 Hz, 3H),
 15 1,69 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-4,03 (m,
 5H), 5,42 (sa, 1H), 7,52 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 7,95 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 8,58 (d, J =
 2,38 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 23

20 (S)-9-Etilamino-5-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 23)

Etapa 1:

Se disolvieron (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (3,50 g, 14,0 mmol) obtenida en el ejemplo de refe-
 25 rencia 3 y 1-terc-butoxicarbonil-4-metanosulfonilmetilpiperidina (4,92 g,
 16,8 mmol) en DMF (100 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora tras
 añadir hidruro de sodio al 60% (839 mg, 21,0 mmol) a temperatura ambiente.
 Después de eso, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla
 tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y
 30 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la
 concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice dando (S)-9-metiltio-5-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-
 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (5,03 g, 80%) como una sus-
 tancia oleosa incolora.

ESI-EM: m/z 448 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,32 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,60-1,71 (m, 3H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,69 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,38-3,51 (m, 2H), 3,74-
5 3,82 (m, 4H), 4,08-4,16 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

Etapa 2:

Se disolvió (S)-9-metiltio-5-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (2,51 g, 5,61 mmol) obtenida
10 en la etapa 1 en diclorometano (40 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos tras añadir ácido 3-cloroperbenzoico (65%; 1,94 g, 7,29 mmol). Después de eso, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla tres veces con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de mag-
15 nesio anhidro. Se disolvió el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida en THF (10 ml), y se agitó la mezcla durante la noche tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (14,0 ml, 28,1 mmol). Se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 23)
20 (2,09 g, 84%) como una sustancia oleosa amarilla.

ESI-EM: m/z 445 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,12-1,28 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,69 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 4H),
25 4,04-4,12 (m, 2H), 5,10 (sa, 1H), 8,74 (s, 1H).

Ejemplo 24

Diclorhidrato de (S)-9-etilamino-5-(piperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 24)

30 Se disolvió el compuesto 23 (1,99 g, 4,48 mmol) obtenido en el ejemplo 23 en acetato de etilo (20 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas tras añadir cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 mol/l (20 ml) a temperatura ambiente. De nuevo a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo resultante, y se agitó la mez-

cla durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el sólido precipitado por filtración, y se secó dando el compuesto del título (compuesto 24) (1,72 g, 92%) como un sólido amarillo.

5 ESI-EM: m/z 345 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,17 (t, J = 7,10, 3H), 1,30-1,48 (m, 2H), 1,57-2,02 (m, 6H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,16-3,74 (m, 10H), 3,86-3,94 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,58 (sa, 1H), 8,99 (sa, 1H), 9,19 (sa, 1H).

10 Ejemplo 25

(S)-9-Etilamino-5-[1-(piridin-4-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 25)

Se disolvieron el compuesto 24 (42,0 mg, 0,101 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y clorhidrato de 4-cloropiridina (22,6 mg, 0,151 mmol) en etanol (0,5 ml), y se agitó la mezcla a 140°C durante 2 horas bajo irradiación con microondas (CEM; Discover, 300 vatios) tras añadir trietilamina (140 µl, 1,01 mmol). Se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se cristalizó en diisopropil éter dando el compuesto del título (compuesto 25) (17,0 mg, 40%).

20 ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,19-1,45 (m, 5H), 1,56-2,05 (m, 5H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,86 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 7,61, 13,47 Hz, 1H), 3,35-3,52 (m, 4H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,89 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,20 (sa, 1H), 6,64 (dd, J = 1,56, 5,04 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 1,56, 5,04 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H).

25 Ejemplo 26

(S)-9-Etilamino-5-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 26) (121 mg, 50%) de la misma manera que en el ejemplo 25, usando el compuesto 24 (240 mg, 0,575 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 2-cloropiridina (164 µl, 1,73 mmol).

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,24 Hz, 3H), 1,30-2,06 (m, 8H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 7,61, 13,5 Hz, 1H), 3,37-3,53 (m, 4H), 3,68-3,78 (m, 4H), 4,27-4,35 (m, 2H), 5,12 (sa, 1H), 6,58 (ddd, J = 0,64, 4,95, 7,06 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 27

(S)-9-Etilamino-5-[1-(2-cloropiridin-4-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 27)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 27) (170 mg, 65%) de la misma manera que en el ejemplo 25, usando el compuesto 24 (238 mg, 0,570 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 2-cloro-4-fluoropiridina (151 mg, 1,14 mmol).

ESI-EM: m/z 456 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,19-1,43 (m, 5H), 1,55-1,90 (m, 4H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,90 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 7,60, 13,5 Hz, 1H), 3,35-3,51 (m, 4H), 3,68-3,89 (m, 6H), 5,13 (sa, 1H), 6,55 (dd, J = 2,31, 6,11, 1H), 6,63 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,11 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H).

Ejemplo 28

(S)-9-Etilamino-5-[1-(5-aminocarbonilpiridin-2-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 28)

25 Se disolvieron el compuesto 24 (50,9 mg, 0,122 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 6-cloronicotinamida (38,2 mg, 0,244 mmol) en etanol (1,0 ml), y se agitó la mezcla a 140°C durante 2 horas bajo irradiación con microondas (CEM; Discover, 300 vatios) tras añadir trietilamina (169 µl, 1,22 mmol). Después de eso, se añadió etanol (1,0 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando el compuesto del título (compuesto 28) (34,7 mg, 62%).

30 ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03-1,21 (m, 5H), 1,53-1,93 (m, 6H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,87 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 7,61, 13,1 Hz, 1H), 3,24-3,62 (m, 8H), 4,38 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,16 Hz, 1H),

7,08 (sa, 2H), 7,72 (sa, 1H), 7,92 (dd, J = 2,38, 9,16 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,38 Hz, 1H).

Ejemplo 29

5 (S)-9-Etilamino-5-[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 29)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 29) (30,4 mg, 30%) de la misma manera que en el ejemplo 25, usando el compuesto 24 (93,6 mg, 0,224 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 2-cloro-4-cianopiridina (43,5 mg, 0,314 mmol).

10

ESI-EM: m/z 447 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,42 (m, 5H), 1,60-2,09 (m, 6H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,94 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,13 (dd, J = 7,51, 13,6 Hz, 1H), 3,44-3,51 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 4,34 (dd, J = 13,3, 3,21 Hz, 2H), 5,20 (sa, 1H), 6,73 (dd, J = 0,92, 4,95 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,95 Hz, 1H),
15 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 30

(S)-9-Etilamino-5-[1-(2-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 30)

20 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 30) (10,1 mg, 20%) de la misma manera que en el ejemplo 25, usando el compuesto 24 (48,2 mg, 0,115 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 4-cloro-2-cianopiridina (16,0 mg, 0,115 mmol).

ESI-EM: m/z 447 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,18-1,48 (m, 5H), 1,56-2,06 (m, 6H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,95 (dt, J = 6,65, 17,3 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 7,51, 13,6 Hz, 1H), 3,41-3,47 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 6H), 5,26 (sa, 1H), 6,74 (dd, J = 2,64, 6,11 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,11 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H).

30

Ejemplo 31

(S)-9-Etilamino-5-[1-(tiazolil-2-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 31)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 31) (19,5 mg, 44%) de la misma manera que en el ejemplo 25, usando el compuesto 24 (43,0 mg, 0,103 mmol) obtenido en el ejemplo 24 y 2-bromotiazol (27,9 μ l, 0,309 mmol).

5 ESI-EM: m/z 428 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J = 7,27 Hz, 3H), 1,39-2,03 (m, 8H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 3H), 3,35-3,52 (m, 4H), 3,60-3,75 (m, 4H), 4,01 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 5,21 (sa, 1H), 6,53 (d, J = 3,63 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,63 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).

10 Ejemplo 32

(S)-9-Etilamino-5-[1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 32)

Etapa 1:

15 Se disolvió el compuesto 24 (1,05 g, 2,52 mmol) obtenido en el ejemplo 24 en metanol (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir resina AG 1-X8 de BIO RAD (BIO RAD; resina AG 1-X8, malla 20-50, forma de hidróxido). Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida dando (S)-9-etilamino-5-(piperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-20 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (890 mg, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 345 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,49-2,03 (m, 6H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 2H), 3,05-3,35 (m, 6H), 3,45-3,60 (m, 5H), 7,07 (sa, 1H), 8,44 (s, 1H).

25

Etapa 2:

Se disolvieron (S)-9-etilamino-5-(piperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (83,6 mg, 0,243 mmol) obtenida en la etapa 1,5-bromopirimidina (96,4 mg, 0,607 mmol), 30 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (33,3 mg, 0,0364 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (57,4 mg, 0,146 mmol) y terc-butóxido de sodio (46,6 mg, 0,485 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y alcohol terc-butílico (1,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Se filtró

la mezcla de reacción a través de Sellite, y se purificó el residuo obtenido concentrando el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se cristalizó en diisopropil éter dando el compuesto del título (compuesto 32) (40,2 mg, 39%).

5

ESI-EM: m/z 423 $[M + H]^+$. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,22 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H), 1,42-1,71 (m, 4H), 1,80-2,04 (m, 4H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,82 (dt, $J = 2,38, 12,1$ Hz, 2H), 3,15 (dd, $J = 7,33, 13,6$ Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 4H), 3,68-3,79 (m, 6H), 5,10 (sa, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

10

Ejemplo 33

(S)-9-Etilamino-5-(1-fenilpiperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 33)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 33) (19,5 mg, 30%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 32, usando (S)-9-etilamino-5-(piperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (53,0 mg, 0,154 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 32 y bromobenceno (49 μ l, 0,462 mmol).

20 ESI-EM: m/z 421 $[M + H]^+$. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,22 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H), 1,40-1,87 (m, 7H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,70 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,15 (dd, $J = 7,43, 13,4$ Hz, 1H), 3,39-3,51 (m, 4H), 3,68-3,75 (m, 6H), 5,08 (sa, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 8,75 (s, 1H).

25

Ejemplo 34

(S)-9-Etilamino-5-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 34)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 34) (161 mg, 44%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 32, usando (S)-9-etilamino-5-(piperidin-4-il)metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (300 mg, 871 μ mol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 32 y 3-yodopiridina (357 mg, 1,74 mmol).

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,41-1,71 (m, 3H), 1,79-1,95 (m, 4H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,77 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 7,42, 13,5 Hz, 1H), 3,38-3,54 (m, 4H), 3,69-3,77 (m, 6H), 5,15 (sa, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 1,56, 4,31 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 35

(S)-9-Etilamino-5-[1-(furan-2-carbonil)piperidin-4-il]metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 35)

Se suspendió el compuesto 32 (800 mg, 1,92 mmol) obtenido en el ejemplo 32 en diclorometano (15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas tras añadir N,N-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,71 mmol) y cloruro de 2-furoilo (226 µl, 2,30 mmol). Después de eso, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se cristalizó en dietil éter dando el compuesto del título (compuesto 35) (601 mg, 71%).

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,24Hz, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,77-1,92 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,95-3,18 (m, 3H), 3,36-3,54 (m, 4H), 3,65-3,80 (m, 4H), 4,54 (da, J = 11,0 Hz, 1H), 5,15 (sa, 1H), 6,47 (dd, J = 1,62, 3,48 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,73, 3,48 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,73, 1,62 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 36

(S)-9-Etilamino-5-[3-(2-furil)piridin-5-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 36)

Se disolvió el compuesto 21 (68,0 mg, 0,169 mmol) obtenido en el ejemplo 21 en tolueno (4 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a reflujo tras añadir tri-n-butyl(2-furil)estaño (106 mg, 0,338 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (12,0 mg, 0,0169 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó vigorosamente tras añadir una disolución de fluoruro de amonio acuosa saturada,

y se filtró a través de Sellite. Se recogió el filtrado y se diluyó con acetato de etilo, y se lavo con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante CCF preparativa dando el compuesto del título (compuesto 36) (40,9 mg, 62%).

ESI-EM: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,74-3,88 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,49 (sa, 1H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 37

(S)-9-Etilamino-5-[3-(piridin-3-il)piridin-5-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 37)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 37) (54,0 mg, 59%) de la misma manera que en el ejemplo 22, usando el compuesto 21 (92,0 mg, 0,228 mmol) obtenido en el ejemplo 21 y ácido 3-piridinborónico.

ESI-EM: m/z 402 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,66-4,03 (m, 5H), 5,54 (sa, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 2,2, 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 38

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4-metoxifenil)piridin-5-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 38)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 38) (85,0 mg, 60%) de la misma manera que en el ejemplo 22, usando el compuesto 21 (80,0 mg, 0,198 mmol) obtenido en el ejemplo 21 y ácido 4-metoxifenilborónico.

ESI-EM: m/z 431 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,68-4,02 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 5,66 (sa, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 2,2, 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 39

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1,3-oxazol-2-il)piridin-5-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 39)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 39) (35,0 mg, 31%) de la misma manera que en el ejemplo 36, usando el compuesto 21 (118 mg, 0,293 mmol) obtenido en el ejemplo 21 y 2-(tri-n-butilestanil)oxazol.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,76-4,01 (m, 5H), 5,57 (sa, 1H), 7,27 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 2,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 40

20 (S)-5-[5-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 40)

Se disolvió el compuesto 21 (90,0 mg, 0,223 mmol) obtenido en el ejemplo 21 en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (4 ml) y alcohol terc-butílico (2 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 1,5 horas tras añadir 1-acetilpiperazina (57,0 mg, 0,446 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (41,0 mg, 0,0446 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (53,0 mg, 0,134 mmol) y terc-butóxido de sodio (43,0 mg, 0,446 mmol). Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se purificó el residuo obtenido concentrando el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 40) (34,0 mg, 34%).

ESI-EM: m/z 451 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 4H),

3,45 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,66-3,96 (m, 7H), 5,41 (sa, 1H), 7,21 (dd, J = 2,1, 2,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 41

5 (S)-9-Etilamino-5-[5-(4-propionilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 41)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 41) (38,1 mg, 33%) de la misma manera que en el ejemplo 40, usando el compuesto 21 (100 mg, 0,247 mmol) obtenido en el ejemplo 21 y 1-propionilpiperazina.

10

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,38 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19-3,25 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 5,69 (sa, 1H), 7,21 (dd, J = 2,0, 2,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H),
15 8,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 42

(S)-9-Etilamino-5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 42)

20

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (104 mg, 41%) de la misma manera que en el ejemplo 40, usando el compuesto 21 (200 mg, 0,496 mmol) obtenido en el ejemplo 21 y 1-terc-butoxicarbonilpiperazina.
25

ESI-EM: m/z 509 [M + H]⁺.

Etapa 2:

30 Se disolvió (S)-5-[5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (104 mg, 0,204 mmol) obtenida en la etapa 1 en etanol (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir ácido clorhídrico-etanol 4 mol/l (3 ml). Tras concentrar la mezcla, se añadió una disolución de bicarbonato de so-

dio acuosa saturada, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando (S)-9-etilamino-5-[5-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (56,1 mg, 68%).

5

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió (S)-9-etilamino-5-[5-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
10 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (56,1 mg, 0,137 mmol) obtenida en la etapa 2 en 1,2-dicloroetano (4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir disolución de formalina al 37% (0,0310 ml, 0,411 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (87,0 mg, 0,411 mmol). Después de eso, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título
15 (compuesto 42) (43,0 mg, 74%).

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64
20 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,54-2,58 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 5,33 (sa, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 2,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

25

Ejemplo 43

(S)-9-Etilamino-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 43)

Etapa 1:

30 Se disolvió ácido 5-bromonicotínico (15,0 g, 74,3 mmol) en DMF (200 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas tras añadir carbonato de potasio (15,4 g, 0,111 mol) y yoduro de metilo (9,25 ml, 0,149 mol). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la

fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando 5-bromonicotinato de metilo (10,0 g, 63%).

ESI-EM: m/z 215, 217 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 43) (4 etapas; rendimiento del 16%) realizando sucesivamente los métodos de los ejemplos 18, 19 y 20 de la misma manera, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona obtenida en el ejemplo de referencia 3 y 5-bromonicotinato de metilo obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 407 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,45 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,78-4,02 (m, 5H), 5,45 (sa, 1H), 8,27 (dd, J = 2,0, 2,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

15

Ejemplo 44

(S)-5-[5-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)piridin-3-il]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 44)

20

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-nicotinato de 5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)metilo] (0,947 g, 41%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (1,50 g, 5,99 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 y 5-bromonicotinato de metilo (3,88 g, 18,0 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 43.

25

30

ESI-EM: m/z 386 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-nicotinato de 5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)metilo (0,947 g, 2,46 mmol) obtenido en la etapa 1 en etanol (20 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 mol/l (12,3 ml, 24,6 mmol). Se neutralizó la mezcla mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l, y se separó el sólido precipitado por filtración. Se secó el sólido resultante durante la noche a presión reducida dando ácido (S)-5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)nicotínico (0,853 g, 94%).

10

ESI-EM: m/z 370 [M-H]⁻.

Etapa 3:

Se disolvió ácido (S)-5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)nicotínico (200 mg, 0,538 mmol) obtenido en la etapa 2 en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (96,0 mg, 0,592 mmol). Se agitó la mezcla adicionalmente durante 3 horas tras añadir monohidrato de hidrazina (0,0780 ml, 1,62 mmol), y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (5 ml), y se agitó en el mismo a 60°C durante 2 horas tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (0,288 g, 1,78 mmol). Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se separó el filtrado mediante filtración, y se recogió el filtrado y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en DMF (5 ml), y se agitó en la misma a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir yoduro de metilo (0,100 ml, 1,61 mmol) y carbonato de potasio (222 mg, 1,61 mmol). Después de eso, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-3-metil-5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (102 mg, 45%).

25
30ESI-EM: m/z 426 [M+H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 44) (33,0 mg, 33%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)piridin-3-il]-

5 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (102 mg, 0,240 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,78-3,90 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,21 (sa, 1H), 8,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 10 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 45

(S)-5-[3-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 45)

15

Etapa 1:

Se disolvió el compuesto 18 (1,15 g, 2,19 mmol) en el ejemplo 18 en etanol (11 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 80°C tras añadir monohidrato de hidrazina (1,06 ml, 21,9 mmol). Se concentró la mezcla, se diluyó con cloroformo, y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (1,10 g, cuantitativo).

20

25 ESI-EM: m/z 382 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (220 mg, 0,576 mmol) obtenida en la etapa 1 en DMF (2,3 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente tras añadir cloruro de fenilacetilo (0,115 ml, 0,867 mmol) y trietilamina (0,161 ml, 1,15 mmol). Tras concentrar la mezcla, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando N'-fenil-acetilhidrazida

30

del ácido (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (191 mg, 66%).

ESI-EM: m/z 500 [M + H]⁺.

5

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 45) (76,0 mg, 48%) de la misma manera que en el ejemplo 20, usando N'-fenilacetilhidrazida del ácido (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (165 mg, 0,330 mmol) obtenida en la etapa 2.

10

ESI-EM: m/z 482 [M+H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,43 (ddd, J = 1,3, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,8, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J = 1,3, 1,8, 7,9 Hz, 1H), 8,38 (sa, 1H), 8,57 (s, 1H).

15

Ejemplo 46

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 46)

20

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 46) (53,1 mg; 2 etapas; rendimiento, 21%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 45, usando hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (200 mg, 0,523 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 45 y cloruro de benzoílo.

25

ESI-EM: m/z 468 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,79-4,05 (m, 5H), 5,42 (sa, 1H), 7,48-7,61 (m, 5H), 8,04 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

30

Ejemplo 47

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 47)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 47) (69,2 mg; 2 etapas; rendimiento, 35%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 45, usando hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (172 mg, 0,450 mmol) obtenida en la etapa 5 1 del ejemplo 45 y cloruro de isobutiloilo.

ESI-EM: m/z 434 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 1,73 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,27 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,81-3,93 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 7,01 (sa, 10 1H), 7,45 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,2, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 48

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-hidroximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-
15 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 48)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-acetoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (310 mg; 2 etapas; rendimiento, 17%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 20 45, usando hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (1,53 g, 4,01 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 45 y cloruro de acetoxiacetilo.

25 ESI-EM: m/z 464 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-[3-(5-acetoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (20,0 mg, 30 0,0432 mmol) obtenida en la etapa 1 en metanol (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 mol/l (2 ml). Se diluyó la mezcla mediante la adición de acetato de etilo, y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio

anhidro, se concentró a presión reducida y se cristalizó en diisopropil éter dando el compuesto del título (compuesto 48) (6,0 mg, 33%).

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68
 5 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-3,89 (m, 4H),
 3,98 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,56 (sa, 1H), 7,47 (dt, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J =
 8,1 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 49

10 (S)-5-[3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-etil-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 49)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 49) (20,0 mg; 2 etapas; rendimiento,
 16%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 45, usando hidrazida
 15 (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (114 mg, 0,299 mmol) obtenida en la etapa
 1 del ejemplo 45 y cloruro de propionilo.

ESI-EM: m/z 420 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44
 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,95 (q,
 20 J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,12 (sa, 1H), 7,46
 (dt, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 50

25 (S)-5-{3-[5-(3-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-
 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 50)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 50) (6,0 mg; 2 etapas; rendimiento,
 4%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 45, usando hidrazi-
 da
 30 (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (114 mg, 0,299 mmol) obtenida en la etapa
 1 del ejemplo 45 y cloruro de 3-cianobenzoílo.

ESI-EM: m/z 493 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,69
 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,78-3,91 (m, 4H),

4,00 (m, 1H), 5,15 (sa, 1H), 7,52 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,39-8,44 (m, 2H), 8,83 (s, 1H).

5 Ejemplo 51

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 51)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 51) (17,0 mg; 2 etapas; rendimiento, 13%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 45, usando hidrazida (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (114 mg, 0,299 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 45 y cloruro de metoxiacetilo.

ESI-EM: m/z 434 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 5,17 (sa, 1H), 7,49 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 52

20 (S)-5-[3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 52)

Etapa 1:

Se disolvió ácido 3-yodobenzoico (7,41 g, 29,9 mmol) disponible comercialmente en THF (121 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (5,33 g, 32,9 mmol). Se agitó la mezcla adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir monohidrato de hidrazina (5,3 ml, 109 mmol). Entonces se concentró la mezcla a presión reducida, y se recristalizó en metanol y agua dando 3-yodobenzohidrazida (6,08 g, 78%).

ESI-EM: m/z 261 [M-H]⁻.

Etapa 2:

Se disolvió 3-yodobenzohidrazida (500 mg, 1,91 mmol) obtenida en la etapa 1 en DMF (3,8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10,5 horas tras añadir piridina (0,231 ml, 2,86 mmol) y cloruro de propionilo (0,183 ml, 2,10 mmol) a 0°C. Se añadió agua a la mezcla, se agitó y se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando 3-yodo-N'-propionilbenzohidrazida (400 mg, 66%).

ESI-EM: m/z 317 [M-H]⁻.

10 Etapa 3:

Se disolvió 3-yodo-N'-propionilbenzohidrazida (382 mg, 1,20 mmol) obtenida en la etapa 2 en acetonitrilo (21 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas tras añadir trifenilfosfina (629 mg, 2,40 mmol), tetracloruro de carbono (0,46 ml, 4,80 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 1,54 mmol). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-etil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol (331 mg, 92%).

ESI-EM: m/z 301 [M + H]⁺.

20 Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (226 mg, 88%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (153 mg, 0,611 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 y 2-etil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol (330 mg, 1,01 mmol) obtenido en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺.

30 Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 52) (40,4 mg, 56%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (75,3 mg, 0,178 mmol) obtenida en la etapa 4.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 5,31 (sa, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 53

(S)-5-[3-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 53)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 53) de la misma manera que en las etapas 2 a 5 del ejemplo 52, usando 3-yodobenzohidrazida obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52, cloruro de acetilo y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 15 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,79-3,89 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,40 (sa, 1H), 7,46 (dt, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 54

20 (S)-9-Amino-5-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 54)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 54) de la misma manera que en las etapas 2 a 5 del ejemplo 52, usando 3-yodobenzohidrazida obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52, cloruro de acetilo y amoniaco al 28% en agua.

25

ESI-EM: m/z 378 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,72-3,91 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,27 (sa, 2H), 7,46 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

30

Ejemplo 55

(S)-5-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 55)

Etapa 1:

Se obtuvo hidrazida N'-ciclopropanocarbonil-3-yodobenzoica (542 mg, 86%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 52, usando 3-yodobenzohidrazida
5 (500 mg, 1,91 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52 y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,19 ml, 2,10 mmol).

ESI-EM: m/z 331 [M + H]⁺.

10 Etapa 2:

Se suspendió hidrazida N'-ciclopropanocarbonil-3-yodobenzoica (535 mg, 1,62 mmol) obtenida en la etapa 1 en acetonitrilo (20 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 6 horas tras añadir trifenilfosfina (850 mg, 3,24 mmol), tetracloruro de carbono (0,63 ml, 6,48 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,24 mmol). Entonces se
15 purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-ciclopropil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol (499 mg, 99%).

ESI-EM: m/z 313 [M + H]⁺.

20

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (353 mg, 91%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (222 mg, 0,89 mmol) obteni-
25 da en el ejemplo de referencia 3 y 2-ciclopropil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol (499 mg, 1,60 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺.

30

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 55) (66 mg, 85%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-

oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (80 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 432 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,15-1,27 (m, 7H), 1,65 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,34 (sa, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 56

10 (S)-9-Etilamino-5-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 56)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoato de etilo (1,85 g, 4,64 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 18 en etanol (23 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 1 hora tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa al 10% (1,7 ml, 46,4 ml). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió una disolución de ácido clorhídrico acuoso al 10% y se agitó. Se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (1,36 g, 79%).

ESI-EM: m/z 369 [M-H]⁻.

25 Etapa 2:

Se disolvió ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (1,36 g, 3,68 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (18 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (657 mg, 4,05 mmol). Después de eso, se añadió monohidrato de hidrazina (0,53 ml, 11,0 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se añadió agua a la mezcla, se agitó y se separó el sólido precipitado por filtración. Tras concentrar el filtrado a presión reducida, se recristalizó el residuo en diclorometano y agua dan-

do hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (1,21 g, 86%).

ESI-EM: m/z 385 [M + H]⁺.

5

Etapa 3:

Se suspendió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (200 mg, 0,52 mmol) obtenida en la etapa 2 en ortoformiato de trietilo (10 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante
10 24 horas. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-9-metiltio-5-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (165 mg, 80%).

15 ESI-EM: m/z 395 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 56) (14 mg, 29%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-9-metiltio-5-[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
20 (55 mg, 0,12 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,81-3,89 (m,
25 4H), 3,98 (m, 1H), 5,29 (sa, 1H), 7,51 (dt, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 57

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-
30 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 57)

Etapa 1:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (257 mg, 0,67 mmol) obtenida en la etapa 2

del ejemplo 56 en diclorometano (8,0 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C tras añadir trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmol). Después de eso, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhidro (0,19 ml, 1,34 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida, y se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 3 mol/l al residuo resultante para ajustar el pH a 4. Entonces se separó el sólido blanco precipitado por filtración obteniendo hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-N'-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoica (300 mg, 93%).

10

ESI-EM: m/z 481 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo (S)-9-metiltio-5-[3-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona como una mezcla de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 55, usando hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-N'-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoica (290 mg, 0,60 mmol) obtenida en la etapa 1.

20 ESI-EM: m/z 463 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 57) (16 mg, 12%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando una mezcla de (S)-9-metiltio-5-[3-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (139 mg, 0,30 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 460 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H). 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,35 (sa, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

30

Ejemplo 58

(S)-5-[3-(5-Metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 58)

5 Etapa 1:

Se obtuvo 2-(3-yodofenil)-5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol (2,48 g, 80%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 52, usando 3-yodobenzohidrazida (3,60 g, 13,7 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52 y cloruro de metoxiace-tilo (1,50 ml, 16,5 mmol).

10

ESI-EM: m/z 317 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo 5-[3-(5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (882 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando 2-(3-yodofenil)-5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol (500 mg, 1,98 mmol) obtenido en la etapa 1.

20

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 58) (149 mg, 78%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (200 mg, 0,456 mmol) obtenida en la etapa 2.

25

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1 H), 2,07 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 5,15 (sa, 1H), 7,50 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

30

Ejemplo 59

(S)-N-etil-5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (compuesto 59)

Etapa 1:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (50,0 mg, 0,130 mmol) obtenida en la etapa
5 2 del ejemplo 56 en diclorometano (0,65 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante
3 horas tras añadir trietilamina (0,055 ml, 0,195 mmol) y cloruro de metiloxalilo
(0,012 ml, 0,143 mmol). Después de eso, se añadieron agua y cloroformo a la
mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de
magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el
10 residuo resultante en diclorometano (1,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura
ambiente durante 23 horas tras añadir trietilamina (0,033 ml, 0,234 mmol) y cloru-
ro de p-toluenosulfonilo (22,3 mg, 0,117 mmol). Después de eso, se añadieron
agua y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase
orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión
15 reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en co-
lumna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H, 6H-
5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de me-
tilo (42,0 mg, 88%).

20 ESI-EM: m/z 453 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 59) (36,0 mg, 84%) de la misma
manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-
25 2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-fenil]-1,3,4-
oxadiazol-2-carboxilato de metilo (42,0 mg, 0,0928 mmol) obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 463 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,31
(t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,40-
30 3,58 (m, 4H), 3,70-4,04 (m, 5H), 7,11 (sa, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,99-8,07 (m,
2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 60

(S)-N-Metil-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (compuesto 60)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 60) (39,0 mg, 60%) de la misma
 5 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (67,4 mg, 0,150 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 59 y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

10 ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1 H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,77-4,02 (m, 5H), 5,69 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

15 Ejemplo 61

(S)-N,N-Dimetil 5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (compuesto 61)

Etapa 1:

20 Se disolvió (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,441 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 59 en THF (4,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas tras añadir una disolución de N,N-dimetilamina/THF 2,0 mol/l (2,2 ml, 4,41 mmol). Se agitó la mezcla adicionalmente a temperatura ambiente durante 19 horas tras añadir una disolución de
 25 N,N-dimetilamina/THF 2,0 mol/l (2,2 ml, 4,41 mmol), seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir una disolución de N,N-dimetilamina/THF 2,0 mol/l (2,2 ml, 4,41 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se disolvió el residuo en THF (4,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas tras añadir una disolución de N,N-dimetilamina/THF
 30 2,0 mol/l (2,2 ml, 4,41 mmol). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-N,N-dimetilamida (153 mg, 74%).

ESI-EM: m/z 466 [M + H]⁺.

Etapa 2:

5 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 61) (93,7 mg, 64%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-N,N-dimetilamida (153 mg, 0,329 mmol) obtenida en la etapa 1.

10 ESI-EM: m/z 449 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,70 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,68-3,93 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,81 (s, 1H).

15 Ejemplo 62

(S)-9-Etilamino-5-{3-[5-(1S)-1-hidroxi-etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 62)

Etapa 1:

20 Se disolvió hidrazida 3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (720 mg, 1,87 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 59 en diclorometano (9,4 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora tras añadir piridina (0,23 ml, 2,81 mmol) y (S)-cloruro de 2-acetoxipropionilo (0,26 ml, 2,06 mmol) a 0°C. Después de eso, se añadieron agua y cloroformo a la
25 mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N'-(2S)-acetoxipropionilhidrazida del ácido 3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (1,04 g, 92%).

30

ESI-EM: m/z 499 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-N'-(2S)-acetoxipropionilhidrazida del ácido 3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (1,04 g, 2,09 mmol) obtenida en la etapa 1 en acetonitrilo (21 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 1 hora tras añadir trifenilfosfina (1,09 g, 4,17 mmol), tetracloruro de carbono (0,81 ml, 8,34 mmol) y trietilamina (0,58 ml, 4,17 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se disolvió el residuo en etanol (20 ml). Tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa al 10% (5 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de eso, se añadieron una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(5-(1S)-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (871 mg, 95%).

15

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 62) (144 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-(1S)-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (178 mg, 0,292 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,57-1,71 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,49 (sa, 1H), 7,45 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 63

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-etilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 63)

Etapa 1:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (91,2 mg, 0,237 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 56 en diclorometano (2,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas tras añadir isocianato de etilo (0,023 ml, 0,285 mmol) a
 5 0°C. Después de eso, se añadieron agua y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Usando el residuo resultante, se obtuvo (S)-5-[3-(5-etilamino-1,3,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (94,7 mg, 91%) de la misma manera
 10 que en la etapa 3 del ejemplo 52.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,77-3,93 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m,
 15 2H), 8,84 (s, 1H).

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 63) (63,1 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (94,7 mg, 0,216 mmol) obtenida en la etapa 1.
 20

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,75-3,86 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,03 (sa, 1H), 5,33 (sa, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).
 25

Ejemplo 64

(S)-5-[3-(5-Etilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 64)
 30

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 64) (63,1 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-

tetraazabenz[e]azulen-6-ona (174 mg, 0,400 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 63 y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 421 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65
 5 (m, 1H) 1,87 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,43-
 3,51 (m, 2H), 3,76-4,00 (m, 5H), 4,72 (sa, 1H), 5,09 (da, J = 4,3 Hz, 1H), 7,34-7,46
 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 65

10 (S)-5-[3-(5-Isopropilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-
 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 65)

Etapa 1:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 15 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (300 mg, 0,780 mmol) obtenida en la etapa
 2 del ejemplo 56 en diclorometano (16 ml), y se agitó la mezcla a temperatura
 ambiente durante 14 horas tras añadir isocianato de isopropilo (0,092 ml,
 0,936 mmol). Después de eso, se añadieron una disolución de bicarbonato de so-
 dio acuosa saturada y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se
 20 secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disol-
 vente a presión reducida. Usando el residuo resultante, se obtuvo (S)-5-[3-(5-
 isopropilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a, 4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (74,0 mg, 21%) de la misma manera
 que en la etapa 3 del ejemplo 52.

25

ESI-EM: m/z 452 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 65) (63,1 mg, 67%) de la misma
 30 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-isopropilamino-1,3,4-
 oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (180 mg, 0,400 mmol) obtenida en la etapa 1 y una
 disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,63 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,75-4,01 (m, 6H), 4,54 (da, J = 6,9 Hz, 1H), 5,06 (da, J = 4,9 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

5

Ejemplo 66

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 66)

10 Etapa 1:

Se suspendió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (50 mg, 0,13 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 56 en etanol (1,0 ml), y se agitó la mezcla a 40°C durante 3 horas tras añadir una disolución de hidróxido de potasio/etanol 0,25 mol/l (0,52 ml, 0,13 mmol) y disulfuro de carbono (0,11 ml, 1,80 mmol). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante, y se ajustó el pH a 4 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico acuosa 6 mol/l. Se separó el sólido blanco precipitado por filtración dando (S)-5-[3-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a, 4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (37 mg, 66%).

20

ESI-EM: m/z 427 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-[3-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (37 mg, 0,09 mmol) obtenida en la etapa 1 en DMF (1,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol) y yoduro de metilo (0,012 ml, 0,19 mmol). Después de eso, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-9-metiltio-5-[3-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (23 mg, 59%).

30

ESI-EM: m/z 441 [M + H]⁺.

Etapa 3:

5 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 66) (14 mg, 66%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-9-metiltio-5-[3-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (21 mg, 0,050 mmol) obtenida en la etapa 2.

10 ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 7,46 (dt, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

15 Ejemplo 67

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 67)

Etapa 1:

20 Se obtuvo N'-acetil-3-yodobenzohidrazida (1,12 g, 96%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 52, usando 3-yodobenzohidrazida (1,00 g, 3,82 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52 y cloruro de acetilo (0,30 ml, 4,20 mmol).

ESI-EM: m/z 305 [M + H]⁺.

25

Etapa 2:

Se añadieron tolueno (4,1 ml) y reactivo de Lawesson (366 mg, 0,904 mmol) a N'-acetil-3-yodobenzohidrazida (250 mg, 0,822 mmol) obtenida en la etapa 1, y se agitó la mezcla a 120°C durante 1 hora. Tras enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (150 mg, 60%).

ESI-EM: m/z 303 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-
 5 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (160mg, 91%) de la misma
 manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3,4-
 tiadiazol (150 mg, 0,496 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

10

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 67) (46,6 mg, 59%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
 il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 15 (80 mg, 0,189 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67
 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,42-3,53 (m, 2H),
 3,79-3,89 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,21 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50
 20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,80 (s,
 1H).

Ejemplo 68

(S)-5-[3-(5-Metil-1,3,4-thiadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 25 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 68)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 68) (56,4 mg, 73%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
 il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 (80 mg, 0,189 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 67, y una disolución de
 30 metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 408 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,71-4,03 (m,

5H), 5,21 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 69

- 5 (S)-5-[3-(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 69)

Etapa 1:

- Se obtuvo 2-etil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol (369 mg, 93%) de la misma manera
10 que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 67, usando 3-yodobenzohidrazida (400 mg, 1,26 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52.

ESI-EM: m/z 317 [M + H]⁺.

- 15 Etapa 2:

- Se obtuvo (S)-5-[3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (266 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (143 mg,
20 0,571 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 3 y 2-etil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol (271 mg, 0,857 mmol) obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺.

- 25 Etapa 3:

- Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 69) (103 mg, 97%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (110 mg, 0,250 mmol) obtenida en la etapa 2 y una disolución de metilamina/THF
30 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,17 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,80-3,89 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 6,21 (sa, 1H), 7,42 (dt, J = 7,9,

1,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 70

- 5 (S)-5-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 70)

Etapa 1:

Se disolvió 3-yodobenzohidrazida (1,15 g, 4,39 mmol) obtenida en la etapa 1 del
10 ejemplo 52 en diclorometano (22 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora
tras añadir piridina (0,53 ml, 6,59 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo
(0,44 ml, 4,83 mmol). Después de eso, se añadió agua a la mezcla, se agitó y se
separó el sólido precipitado por filtración dando 3-yodo-N'-
ciclopropionilbenzohidrazida (1,03 g, 71%).

15

ESI-EM: m/z 331 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo 2-ciclopropil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol (301 mg, cuantitativo) de la
20 misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 67, usando 3-yodo-N'-
ciclopropionilbenzohidrazida (500 mg, 1,51 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 329 [M + H]⁺.

25 Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-
hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (356 mg, 65%) de la misma
manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-
hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (306 mg, 1,22 mmol) obteni-
30 da en el ejemplo de referencia 3 y ciclopropil-5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol
(301 mg, 0,917 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 451 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 70) (86,1 mg, 80%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-

5 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (112 mg, 0,248 mmol) obtenida en la etapa 3, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 434 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,29 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,71-4,02 (m, 5H) 5,17 (sa, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 71

(S)-5-[3-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
15 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 71)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-(3-cianofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (1,35 g, 96%) de la misma manera que en la etapa
20 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (1,00 g, 4,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 y 3-yodobenzonitrilo (2,29 g, 10,0 mmol).

ESI-EM: m/z 352 [M + H]⁺.

25

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-(3-cianofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (300 mg, 0,854 mmol) obtenida en la etapa 1 en etanol (10 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas tras añadir clorhidrato
30 de hidroxilamina (65,0 mg, 0,939 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,164 ml, 0,939 mmol). Se concentró la mezcla, se diluyó con cloroformo y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en piridina (4 ml), y se agitó en la misma a 90°C durante 5 horas tras añadir cloruro de pro-

pionilo (0,103 ml, 1,19 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante
 5 cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (252 mg, 70%).

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺.

10

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 71) (203 mg, 84%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 15 (243 mg, 0,575 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 420 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,02 (m, 1H) 2,19 (m, 1H), 2,97 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,76-4,02 (m, 5H), 5,21 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 1,7 Hz, 1H) 7,97 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

20

Ejemplo 72

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 25 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 72)

Etapa 1:

Se disolvió 3-yodobenzonitrilo (7,00 g, 30,6 mmol) en etanol (153 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 2 horas tras añadir clorhidrato de hidroxilamina (4,30 g, 61,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,5 ml, 61,2 mmol). Tras añadir una disolución de cloruro de amonio acuosa, se separaron los productos insolubles mediante filtración a través de Sellite. Se separó la fase orgánica del filtrado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces

30

se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando N'-hidroxi-3-yodobenzamidina (8,37 g, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 263 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se disolvió N'-hidroxi-3-yodobenzamidina (1,80 g, 6,87 mmol) obtenida en la etapa 1 en piridina (14 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir cloruro de acetilo (0,551 ml, 6,87 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente tras agitar adicionalmente a 90°C durante 4 horas. Tras diluir la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras la concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-(3-yodofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (756 mg, 39%).

10
15

ESI-EM: m/z 287 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (153 mg, 33%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (283 mg, 1,13 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 y 3-(3-yodofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (807 mg, 2,82 mmol) obtenido en la etapa 2.

20
25

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 72) (133 mg, 88%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (153 mg, 0,374 mmol) obtenida en la etapa 3.

30

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,15 (sa, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,5, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,3, 8,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,7, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 1,5, 1,7, 7,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 73

(S)-9-Amino-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 73)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 73) (108 mg, 59%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (200 mg, 0,490 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 72 y amoniaco al 28% en agua.

15

ESI-EM: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,56-1,93 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,72-3,87 (m, 4H), 3,92-4,03 (m, 1H), 5,14 (sa, 2H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

20

Ejemplo 74

(S)-5-[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 74)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 74) (196 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (200 mg, 0,490 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 72 y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,02 (d, J=5,1 Hz, 3H), 3,71-3,92 (m, 4H), 3,95-4,02 (m, 1H), 5,14 (sa, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

30

Ejemplo 75

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 75)

5 Etapa 1:

Se suspendió (S)-5-(3-cianofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (2,00 g, 5,69 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 71 suspendida en etanol (30 ml), y se sometió a reflujo la mezcla durante 5 horas tras añadir diisopropiletilamina (1,90 ml, 10,9 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (761 mg, 10,9 mmol). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante, y se separó el sólido blanco precipitado por filtración dando (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (2,10 g, 96%).

15 ESI-EM: m/z 385 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (120 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa 1 en piridina (1,5 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 90°C tras añadir cloruro de isopropilcarbonilo (0,039 ml, 0,38 mmol) en condiciones enfriadas con hielo. Se diluyó la mezcla con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (149 mg, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺.

30

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 75) (59 mg, 81%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-

3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (70 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 434 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,28 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,19 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

10 Ejemplo 76

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 76)

Etapa 1:

15 Se obtuvo (S)-5-[3-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (150 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 75, usando (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (120 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 y cloruro de 2-metoxiacetilo (0,034 ml, 0,38 mmol).

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺.

Etapa 2:

25 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 76) (59 mg, 80%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (75 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 1.

30 ESI-EM: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 5,32 (sa, 1H), 7,46 (dt, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 77

(S)-5-[3-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 77)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 77) (64 mg, 88%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (74 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 71, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,98 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,79-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,11 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 78

(S)-5-[3-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 78)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (153 mg, 98%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 75, usando (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (140 mg, 0,36 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75, y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,040 ml, 0,44 mmol).

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 78) (61 mg, 84%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (75 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 432 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,21-1,34 (m, 7H), 1,63 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,24 (sa, 1H), 7,42 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

5

Ejemplo 79

(S)-9-Metilamino-5-[3-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 79)

10 Etapa 1:

Se disolvió (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (190 mg, 0,49 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 en diclorometano (1,5 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C tras añadir trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol). Posteriormente, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhidro (0,14 ml, 0,99 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-9-metiltio-5-[3-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (186 mg, 81%).

20

ESI-EM: m/z 463 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 79) (57 mg, 64%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-9-metiltio-5-[3-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (93 mg, 0,20 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

30

ESI-EM: m/z 446 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,19 (sa, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 80

(S)-N-Metil-3-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (compuesto 80)

5 Etapa 1:

Se suspendió (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (140 mg, 0,36 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 en cloroformo (2,0 ml), y se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas tras añadir piridina (0,044 ml, 0,54 mmol) y cloruro de metiloxalilo (0,037 ml, 0,40 mmol) en condiciones de enfriamiento con hielo. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H, 6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (138 mg, 85%).

15

ESI-EM: m/z 453 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 80) (41 mg, 62%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (69 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

25 ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,08 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,79-3,87 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 5,25 (sa, 1H), 7,31 (sa, 1H), 7,45 (dt, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

30

Ejemplo 81

(S)-N-Etil-3-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (compuesto 81)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 81) (49 mg, 71%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-

tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (69 mg, 0,15 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 80.

ESI-EM: m/z 463 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31
 5 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,43-
 3,60 (m, 4H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,18 (sa, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,45
 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 82

10 (S)-N,N-Dimetil-3-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (compuesto 82)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 15 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (162 mg,
 0,36 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 80 en THF (3,0 ml), y se agitó la
 mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir una disolución de di-
 metilamina/THF 2,0 mol/l (1,80 ml, 3,58 mmol). Entonces se purificó el residuo ob-
 tenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en co-
 20 lumna de gel de sílice dando (S)-N,N-dimetil-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-
 tetrahidro-1H,6H 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-
 carboxamida (151 mg, 90%).

ESI-EM: m/z 466 [M + H]⁺.

25

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 82) (51 mg, 69%) de la misma ma-
 nera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N,N-dimetil-3-[3-(9-metiltio-6-
 oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-
 30 oxadiazol-5-carboxamida (75 mg, 0,16 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 463 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67
 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,43-

3,53 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,17 (sa, 1H), 7,48 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 83

5 (S)-5-[3-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 83)

Etapa 1:

Se suspendió (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
10 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (180 mg, 0,47 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 en ortoformiato de trietilo (6,0 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 días. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
15 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (144 mg, 78%).

ESI-EM: m/z 395 [M + H]⁺.

Etapa 2:

20 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 83) (52 mg, 73%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (70 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 1.

25 ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,26 (sa, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

30 Ejemplo 84

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-hidroximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 84)

Etapa 1:

Se obtuvo acetato de (S)-{3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metilo (729 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 75, usando (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-

5 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (600 mg, 1,56 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75, y cloruro de acetoxiacetilo (0,34 ml, 3,12 mmol).

ESI-EM: m/z 467 [M + H]⁺.

10 Etapa 2:

Se disolvió acetato de (S)-{3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metilo (529 mg, 1,13 mmol) obtenido en la etapa 1 en etanol (6,0 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 3 mol/l

15 (4,0 ml). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante. Se separó el sólido blanco precipitado mediante filtración, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(5-hidroximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (234 mg, 49%).

20

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 84) (34 mg, 38%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-hidroximetil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-

25 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (98 mg, 0,21 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,62 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

30

Ejemplo 85

(S)-3-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (compuesto 85)

5 Etapa 1:

Se disolvió (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (320 mg, 0,71 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 80 en metanol (3,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas tras añadir una disolución de amoníaco/metanol 2,0 mol/l (3,50 ml, 7,07 mmol). Entonces se purificó el residuo
10 obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (300 mg, 96%).

15

ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 85) (32 mg, 46%) de la misma ma-
20 nera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (70 mg, 0,16 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 435 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,14 (t, J = 6,6 Hz, 3H),
25 1,61 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,68-3,98 (m, 7H), 7,25 (sa, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 86

30 (S)-5-[3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 86)

Etapa 1:

Se suspendió ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (180 mg, 0,49 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 56 en DMF (3,0 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 6 horas tras añadir 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,46 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (280 mg, 1,46 mmol), y N-hidroxiacetamida (108 mg, 1,46 mmol). Posteriormente, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (183 mg, 91%).

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

15

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 86) (58 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (92 mg, 0,22 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H) 3,80-3,88 (m, 4H), 3,97 (m, 1H). 5,17 (sa, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

25

Ejemplo 87

(S)-9-Etilamino-5-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 87)

30

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 87) (55 mg, 62%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (92 mg, 0,22 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 86.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 88

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 88)

10

Etapa 1:

Se disolvieron N-metilacetamida (0,087 ml, 1,14 mmol) y 2,6-lutidina (0,266 ml, 2,28 ml) en diclorometano (5,7 ml), y se agitó la mezcla durante 40 minutos tras añadir cloruro de oxalilo (0,100 ml, 1,14 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 15 5 horas tras añadir 3-yodobenzohidrazida (300 mg, 1,14 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52, y después a 100°C durante 3 horas tras añadir una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (5,7 ml). Tras enfriar, se añadieron agua y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión 20 reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-(3-yodofenil)-4,5-dimetil-1,2,4-triazol como producto purificado bruto (250 mg). Se disolvieron el producto purificado bruto (250 mg) de 3-(3-yodofenil)-4,5-dimetil-1,2,4-triazol, (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (376 mg, 1,50 mmol) obtenida en el 25 ejemplo de referencia 3, yoduro de cobre (I) (142 mg, 0,750 mmol), y fosfato de tripotasio (532 mg, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (4,6 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 10 horas tras añadir etilendiamina (0,10 ml, 1,50 mmol). Se filtraron los productos insolubles a través de Sellite, y se lavó el residuo con cloroformo. Se recogió el filtrado, y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo 30 mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (74,2 mg, 15%).

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 88) (36,9 mg, 50%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (74,2 mg, 0,176 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 419 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,72-3,98 (m, 5H), 5,16 (sa, 1H), 7,40 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 89

(S)-3-Metil-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 89)

Etapa 1:

Se disolvió hidrazida (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoica (1,0 g, 2,60 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 56 en THF (12 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (464 mg, 2,86 mmol). Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante, y se ajustó el pH a 4 mediante adición de una disolución de ácido clorhídrico acuosa 6 mol/l. Entonces se separó el sólido blanco precipitado mediante filtración dando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (1,07 g, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 411 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se suspendió (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (280 mg, 0,68 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (5,0 ml), y se agitó la mezcla a 55°C durante 5 horas tras añadir metanol (0,082 ml, 2,04 mmol), resina soportada en trifenilfosfi-

na (trifenilfosfina, soportada en polímero; 3,08 mmol P/G, 1,02 g, 3,06 mmol), y azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%, 0,92 ml, 2,04 mmol). Se separó la resina mediante filtración, y se recogió el filtrado, y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía
 5 en columna de gel de sílice dando (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (305 mg, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

10

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 89) (122 mg, 88%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-
 15 oxadiazol-2(3H)-ona (144 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 2, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l (1,70 ml, 3,41 mmol).

ESI-EM: m/z 408 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 5,17 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

20

Ejemplo 90

(S)-5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto
 25 90)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 90) (122 mg, 85%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-
 30 oxadiazol-2(3H)-ona (144 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 89.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 3H),

3,79-3,87 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 7,44 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 91

5 (S)-3-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (compuesto 91)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-N'-hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
10 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (200 mg, 0,52 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 en piridina (3,0 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 4 horas tras añadir formiato de clorometilo (0,12 ml, 1,56 mmol) en condiciones enfriadas con hielo. Se diluyó la mezcla con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro.
15 Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (236 mg, cuantitativo).

20 ESI-EM: m/z 411 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se suspendió (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (150 mg, 0,37 mmol)
25 obtenida en la etapa 1 en THF (2,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir metanol (0,022 ml, 0,55 mmol), trifenilfosfina (144 mg, 0,55 mmol), y azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%, 0,25 ml, 0,55 mmol). Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice
30 dando (S)-4-metil-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (127 mg, 82%).

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 91) (52 mg, 82%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-4-metil-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (64 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 5,25 (sa, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 92

(S)-3-Etil-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 92)

15

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-etil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (149 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y etanol (0,060 ml, 1,02 mmol).

20

ESI-EM: m/z 439 [M + H]⁺.

25

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 92) (30 mg, 41%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-etil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (75 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

30

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,82-

3,89 (m, 6H), 3,96 (m, 1H), 5,12 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 93

5 (S)-3-Etil-5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 93)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 93) (42 mg, 56%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-etil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (75 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 92.

ESI-EM: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,78-3,89 (m, 6H), 3,96 (m, 1H), 5,18 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 94

(S)-5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 94)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-isopropil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (139 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y 2-propanol (0,078 ml, 1,02 mmol).

30 ESI-EM: m/z 453 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 94) (57 mg, 84%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-isopropil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-

2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (70 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42
 5 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,67 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 4H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,39 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 5,25 (sa, 1H), 7,41 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

10 Ejemplo 95

(S)-3-Ciclopropilmetil-5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 95)

15 Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-ciclopropilmetil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (142 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-
 20 il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y ciclopropilcarbinol (0,083 ml, 1,02 mmol).

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺.

25 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 95) (57 mg, 82%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-ciclopropilmetil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (71 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 1.

30

ESI-EM: m/z 462 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 0,39-0,45 (m, 2H), 0,57-0,64 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67(m, 1H), 1,88(m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,65 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78-3,89 (m, 4H),

3,96 (m, 1H), 5,25 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 96

5 (S)-5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 96)

Etapa 1:

10 Se obtuvo acetato de (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}etilo (210 mg, 73%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (240 mg, 0,58 mmol)
 15 obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y acetato de 2-hidroxietilo (0,16 ml, 1,74 mmol).

ESI-EM: m/z 497 [M + H]⁺.

20 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 96) (52 mg, 55%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando acetato de (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}etilo (105 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa 1.

25

ESI-EM: m/z 452 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,67-3,88 (m, 7H), 4,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,49 (sa, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,72 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H).

30

Ejemplo 97

(S)-3-(2-Metoxietil)-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 97)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-(2-metoxietil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (144 mg, 91%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-(3-(9-
5 metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y 2-metoxietanol (0,067 ml, 0,85 mmol).

ESI-EM: m/z 469 [M + H]⁺.

10

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 97) (46 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-(2-metoxietil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-
15 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (72 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 452 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (t, J =
20 5,4 Hz, 2H), 3,83-3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,98 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 5,15 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 98

25 (S)-5-[3-(9-Metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 98)

Etapa 1:

30 Se obtuvo (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (119 mg, 71%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol)

obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,081 ml, 0,85 mmol).

ESI-EM: m/z 495 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 98) (37 mg, 65%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(tetrahidro-2H-
10 piran-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (60 mg, 0,12 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 478 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,68 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 3H), 2,02-2,25 (m, 4H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,51 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H),
15 3,81-3,87 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (dda, J = 12,0, 3,1 Hz, 2H), 4,23 (m, 1H), 5,14 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 99

20 (S)-3-(2-Fluoroetil)-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 99)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-(2-fluoroetil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
25 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (142 mg, 91%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y 2-fluoroetanol (0,050 ml, 0,85 mmol).

30

ESI-EM: m/z 457 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 99) (42 mg, 62%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-(2-fluoroetil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (71 mg, 0,16 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución
 5 de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 440 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,68 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (dt, J = 24,3, 4,9 Hz, 2H), 4,76 (dt, J = 46,7, 4,9 Hz, 2H), 5,15 (sa, 1H),
 10 7,45 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 100

(S)-3-(2,2-Difluoroetil)-5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 15 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 100)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-3-(2,2-difluoroetil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 20 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (177 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y 2,2-difluoroetanol (112 mg, 1,36 mmol).

25

ESI-EM: m/z 475 [M + H]⁺

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 100) (53 mg, 60%) de la misma
 30 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-(2,2-difluoroetil)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (89 mg, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 472 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (dt, J = 4,1, 13,2 Hz, 2H), 5,25 (sa, 1H), 6,12 (tt, J = 54,9, 4,1 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 101

(S)-5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 101)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (210 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (0,096 ml, 0,85 mmol).

ESI-EM: m/z 522 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 101) (81 mg, 92%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (89 mg, 0,17 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 519 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm) : 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,34 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,43-3,53 (m, 4H), 3,67 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77-3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 5,27 (sa, 1H), 7,43 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 102

(S)-5-[3-(9-Metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-oxopropil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 102)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89 en DMF (3,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir carbonato de potasio (94 mg, 0,68 mmol) y cloroacetona (0,030 ml, 0,38 mmol). Posteriormente, se añadió agua a la mezcla, y se separó por filtración el sólido de color amarillo pálido precipitado para obtener (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-oxopropil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (144 mg, 91%).

ESI-EM: m/z 467 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 102) (41 mg, 60%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-oxopropil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (72 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,66 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,77-3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 5,32 (sa, 1H), 7,45 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 103

(S)-N-(2-{5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-

tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}etil)acetamida (compuesto 103)

Etapa 1:

5 Se suspendió (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (140 mg, 0,34 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89 en 2-metil-2-oxazolona (1,0 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 100°C. Entonces se purificó el residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N-(2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H, 6H-
10 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}etil)acetamida (226 mg, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 496 [M + H]⁺.

15

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 103) (60 mg, 68%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N-(2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-
20 1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}etil)acetamida (89 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 493 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 4H), 3,90-3,98 (m, 3H), 5,34 (sa, 1H), 6,24 (sa,
25 1H), 7,42 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 104

(S)-N,N-Dimetil-2-{5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (com-
30 puesto 104)

Etapa 1:

Se obtuvo acetato de (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}metilo (791 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 91, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (580 mg, 1,41 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 89, y glicolato de metilo (0,27 ml, 3,53 mmol).

ESI-EM: m/z 483 [M + H]⁺.

10 Etapa 2:

Se disolvió acetato de (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}metilo (917 mg, 1,90 mmol) obtenido en la etapa 1 en 1,4-dioxano (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días tras añadir una disolución de ácido clorhídrico acuosa 6 mol/l (10 ml, 60,0 mmol). Posteriormente, se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 3 mol/l a la mezcla para ajustar el pH a 4, y tras la extracción con cloroformo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Volvió a suspenderse el residuo obtenido tras concentración a presión reducida con etanol dando ácido (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acético (654 mg, 73%).

ESI-EM: m/z 469 [M + H]⁺.

25 Etapa 3:

Se suspendió ácido (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acético (229 mg, 0,49 mmol) obtenido en la etapa 2 en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1-hidroxibenzotriazol (133 mg, 0,98 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (188 mg, 0,98 mmol), y una disolución de dimetilamina/THF 2,0 mol/l (2,45 ml, 4,88 mmol). Tras diluir la mezcla con cloroformo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a

presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N,N-dimetil-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (142 mg, 58%).

5

ESI-EM: m/z 496 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 104) (32 mg, 44%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N,N-dimetil-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (71 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 3.

15 ESI-EM: m/z 493 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,21 (sa, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

20

Ejemplo 105

(S)-N-Metil-2-{5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (compuesto 105)

25

Se obtuvo (S)-N-metil-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (127 mg, 88%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 104, usando ácido (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acético (140 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 104, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l (0,75 ml, 1,49 mmol).

30

ESI-EM: m/z 482 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 105) (44 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N-metil-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (62 mg, 0,14 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,61 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,69-3,88 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,16 (sa, 1H), 7,50 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

15 Ejemplo 106

(S)-5-[3-(9-Metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 106)

20 Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H, 6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (160 mg, 99%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 104, usando ácido (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acético (140 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 104, y morfolina (0,052 ml, 0,60 mmol).

ESI-EM: m/z 538 [M + H]⁺.

30

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 106) (62 mg, 80%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-

morfolino-2-oxoetil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (80 mg, 0,15 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 521 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,65 (m, 1H), 1,87 (m, 1H),
 5 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,61-3,67
 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 4H), 3,78-3,87 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,23 (sa,
 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 107

10 (S)-N-(2-Fluoroetil) 2-{5-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-
 il}acetamida (compuesto 107)

Etapa 1:

15 Se obtuvo (S)-N-(2-fluoroetil) 2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-
 il}acetamida (150 mg, 97%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo
 104, usando ácido (S)-2-{5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-
 20 il}acético (140 mg, 0,30 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 104, clorhidrato
 de 2-fluoroetilamina (60 mg, 0,60 mmol), y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol).

ESI-EM: m/z 514 [M + H]⁺.

25 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 107) (40 mg, 56%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N-(2-fluoroetil)-2-{5-[3-(9-
 metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-
 il)fenil]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il}acetamida (75 mg, 0,14 mmol) obtenida en
 30 la etapa 1.

ESI-EM: m/z 511 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,13 (t, J = 6,6 Hz, 3H),
 1,60 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,26-3,50 (m, 4H), 3,60-
 3,86 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,45 (dt, J = 47,4, 4,9 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,26 (sa,

1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 108

5 (S)-3-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-4-metil-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (compuesto 108)

Etapa 1:

10 Se suspendió (S)-N'-Hidroxi-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamidina (200 mg, 0,52 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 75 en THF (3,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1,1'-tiocarbonildiimidazol (155 mg, 0,78 mmol). Tras diluir la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con
15 agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (205 mg, 92%).

20

ESI-EM: m/z 427 [M + H]⁺.

Etapa 2:

25 Se obtuvo (S)-4-metil-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (117 mg, 67%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 66, usando (S)-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (169 mg, 0,40 mmol) obtenida en la etapa 1.

30 ESI-EM: m/z 441 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 108) (25 mg, 57%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-4-metil-3-[3-(9-metiltio-6-oxo-

2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona (59 mg, 0,13 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,79-3,97 (m, 5H), 5,14 (sa, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 109

10 (S)-9-Etilamino-5-[3-(4-metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 109)

Etapa 1:

15 Se obtuvo 3-(3-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (478 mg, 87%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 91, usando N'-hidroxi-3-yodobenzamidina (500 mg, 1,91 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 72, y formiato de clorometilo (0,44 ml, 5,72 mmol).

ESI-EM: m/z 287 [M-H]⁻. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (dq, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (dq, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 12,98 (sa, 1H). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 95,31, 125,27, 125,33, 131,27, 134,31, 140,67, 156,18, 159,74.

Etapa 2:

25 Se obtuvo 3-(3-yodofenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (448 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 66, usando 3-(3-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (475 mg, 1,65 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 303 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 3,33 (s, 3H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 29,75 94,65, 125,14, 127,17, 130,86, 136,83, 141,15, 157,29, 159,50.

Etapa 3:

Se disolvió 3-(3-yodofenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (400 mg, 1,32 mmol) obtenida en la etapa 2 en tolueno (10 ml), y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 7 días tras añadir reactivo de Lawesson (801 mg, 1,98 mmol). Entonces se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-(3-yodofenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona (401 mg, 95%).

ESI-EM: m/z 319 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 3,54 (s, 3H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 33,24, 94,76, 123,84, 127,68, 131,00, 137,31, 141,52, 158,16, 188,68.

Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-[3-(4-metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (173 mg, 41%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando 3-(3-yodofenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona (365 mg, 1,15 mmol) obtenida en la etapa 3, y (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (239 mg, 0,96 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3.

ESI-EM: m/z 441 [M + H]⁺.

Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 109) (37 mg, 47%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(4-metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (82 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 4.

ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,75-3,89 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 5,31 (sa, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 110

(S)-3-Metil-5-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (compuesto 110)

5 Etapa 1:

Se suspendió 3-yodobenzohidrazida (500 mg, 1,91 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52 en tolueno (10 ml), y se sometió la mezcla a refluxo durante 1 hora tras añadir reactivo de Lawesson (772 mg, 1,91 mmol). Entonces se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-yodotiobenzohidrazida (391 mg, 74%).

ESI-EM: m/z 279 [M + H]⁺.

Etapa 2:

15 Se obtuvo 5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (383 mg, 95%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 89, usando 3-yodotiobenzohidrazida (369 mg, 1,33 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 303 [M-H]⁻.

20

Etapa 3:

Se obtuvo 5-(3-yodofenil)-3-metil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (388 mg, 98%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 66, usando 5-(3-yodofenil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (380 mg, 1,25 mmol) obtenida en la etapa 2.

25

ESI-EM: m/z 319 [M + H]⁺.

Etapa 4:

30 Se obtuvo (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (376 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando 5-(3-yodofenil)-3-metil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (326 mg, 1,02 mmol) obtenida en la etapa 3, y (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (214 mg, 0,85 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3.

ESI-EM: m/z 441 [M + H]⁺.

Etapa 5:

- 5 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 110) (173 mg, 95%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (188 mg, 0,43 mmol) obtenida en la etapa 4, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

10

ESI-EM: m/z 424 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,66 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,40 (sa, 1H), 7,34 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

15

Ejemplo 111

(S)-5-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (compuesto 111)

- 20 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 111) (152 mg, 81%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-ona (188 mg, 0,43 mmol) obtenida en la etapa 4 del ejemplo 110.

- 25 ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,51 (sa, 1H), 7,34 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

30

Ejemplo 112

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4-metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 112)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 112) (90 mg, 85%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 109, usando compuesto 90 (100 mg, 0,24 mmol) obtenido en el ejemplo 90, y reactivo de Lawesson (192 mg, 0,47 mmol).

5 ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 5,34 (sa, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 2H), 8,79 (s, 1H).

10 Ejemplo 113

(S)-5-[3-(4-Metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 113)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 113) (29 mg, 37%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 109, usando (S)-3-metil-5-[3-(9-metilamino-15 6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (76 mg, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo 89, y reactivo de Lawesson (150 mg, 0,37 mmol).

ESI-EM: m/z 424 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 20 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,32 (sa, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 114

25 (S)-5-[2-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (compuesto 114)

Etapa 1:

Se disolvió ácido 2-yodobenzoico (3,00 g, 12,1 mmol) en diclorometano (150 ml), 30 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (2,16 g, 13,3 mmol). Posteriormente, se añadió monohidrato de hidrazina (3,52 ml, 72,6 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua tras concentrar la mezcla a presión re-

ducida, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y se secó a presión reducida dando 2-yodobenzohidrazida (2,81 g, 89%).

ESI-EM: m/z 263 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se disolvió 2-yodobenzohidrazida (1,40 g, 5,34 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (50 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (0,953 mmol, 5,87 mmol). Tras diluir la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera saturada. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando 5-(2-yodofenil)-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (1,53 g, cuantitativo).

15 ESI-EM: m/z 289 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió 5-(2-yodofenil)-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (1,35 g, 4,67 mmol) obtenida en la etapa 2 en DMF (30 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir carbonato de potasio (1,29 g, 9,35 mmol) y yoduro de metilo (0,582 ml, 9,35 mmol). Tras diluir la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Volvió a suspenderse el residuo con dietil éter dando 5-(2-yodofenil)-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (1,23 g, 88%).

25

ESI-EM: m/z 303 [M + H]⁺.

Etapa 4:

30 Se obtuvo (S)-3-metil-5-[2-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (289 mg, 43%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (400 mg, 1,60

mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 5-(2-yodofenil)-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (724 mg, 2,40 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

5

Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 114) (145 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-3-metil-5-[2-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (145 mg, 0,341 mmol) obtenida en la etapa 4.

ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 80°C) δ(ppm) : 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,81-4,19 (m, 5H), 5,08 (sa, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

15

Ejemplo 115

(S)-9-Etilamino-5-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 115)

20

Etapa 1:

Se disolvió 2-yodobenzohidrazida (1,38 g, 5,27 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 114 en diclorometano (50 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante 1,5 horas tras añadir piridina (0,639 ml, 7,90 mmol) y cloruro de acetilo (0,412 ml, 5,79 mmol). Se separó el sólido precipitado por filtración, y se secó el sólido resultante a presión reducida dando N'-acetil-2-yodobenzohidrazida (1,23 g, 77%).

25

ESI-EM: m/z 305 [M + H]⁺.

30 Etapa 2:

Se disolvió N'-acetil-2-yodobenzohidrazida (1,23 g, 4,05 mmol) obtenida en la etapa 1 en acetonitrilo (40 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 1,5 horas tras añadir trifetilfosfina (2,12 g, 8,09 mmol), tetracloruro de carbono (1,56 ml, 16,2 mmol), y trietilamina (0,593 ml, 8,09 mmol). Se concentró la mezcla, y se diluyó

con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-(2-yodofenil)-5-metil-1,3,4-oxazol (1,10 g, 95%).

5

ESI-EM: m/z 287 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (269 mg, 47%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (350 mg, 1,40 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 2-(2-yodofenil)-5-metil-1,3,4-oxazol (600 mg, 2,10 mmol) obtenido en la etapa 2.

15

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 115) (110 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (111 mg, 0,271 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 80°C) δ(ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,69-3,88 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,07 (sa, 1H), 7,32 (da, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (ta, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,98 (da, J = 8,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

30

Ejemplo 116

(S)-5-[5-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)-2-fluorofenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (compuesto 116)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 116) (5 etapas; rendimiento del 52%) de la misma manera que en el ejemplo 114, usando ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico en lugar de ácido 2-yodobenzoico.

- 5 ESI-EM: m/z 440 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,24 (dd, J = 8,9, 9,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 2,6, 6,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

10 Ejemplo 117

(S)-5-[3-Bromo-5-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (compuesto 117)

Etapa 1:

- 15 Se obtuvo (S)-5-[3-bromo-5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (4 etapas; rendimiento del 13%) de la misma manera que en el ejemplo 114, usando ácido 3-bromo-5-yodobenzoico en lugar de ácido 2-yodobenzoico.

- 20 ESI-EM: m/z 503, 505 [M + H]⁺.

Etapa 2:

- Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 117) (51,2 mg, 86%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-bromo-5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (60,0 mg, 0,119 mmol) obtenida en la etapa 1.

- ESI-EM: m/z 500, 503 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 5,21 (sa, 1H), 7,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).
- 30

Ejemplo 118

(S)-5-[3-Ciano-5-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (compuesto 118)

5 Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-[3-bromo-5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (178 mg, 0,354 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 117 en DMA (5 ml), y se agitó la mezcla a 150°C durante 2 horas tras añadir cianuro de zinc(II) (62,3 mg, 0,530 mmol), polvo de zinc (5,55 mg, 0,0849 mmol), y difenilfosfinoferroceno (12,7 mg, 0,00230 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se diluyó mediante adición de acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-ciano-5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (129 mg, 81%).

20 ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 118) (7,00 mg, 5%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-ciano-5-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (129 mg, 0,287 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 447 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 5,43 (sa, 1H), 7,73 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 119

(S)-5-[2-Ciano-5-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxazol-2(3H)-ona (compuesto 119)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 119) (6 etapas; rendimiento del
5 0,7%) de la misma manera que en el ejemplo 118, usando ácido 2-bromo-5-yodobenzoico en lugar de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico.

ESI-EM: m/z 447 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
2,07 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,09 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,57 (s, 3H),
10 3,75-3,97 (m, 5H), 5,28 (sa, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H),
8,77 (s, 1H).

Ejemplo 120

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
15 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 120)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-(3-hidroximetilfenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
tetraazabenz[e]azulen-6-ona (484 mg, 85%) de la misma manera que en la eta-
20 pa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
tetraazabenz[e]azulen-6-ona (400 mg, 1,60 mmol) obtenida en el ejemplo de re-
ferencia 3, y alcohol 3-yodobencílico (0,406 ml, 3,20 mmol).

ESI-EM: m/z 357 [M+H]⁺.

25

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-(3-hidroximetilfenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
tetraazabenz[e]azulen-6-ona (100 mg, 0,280 mmol) obtenida en la etapa 1 en di-
clorometano (10 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambien-
30 te tras añadir dióxido de manganeso (366 mg, 4,21 mmol). Se filtró la mezcla a
través de Sellite, y se recogió el filtrado, se concentró y se purificó mediante cro-
matografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-(3-formilfenil)-9-metiltio-
1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (77,8 mg, 78%).

ESI-EM: m/z 355 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió (S)-5-(3-formilfenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 5 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (380 mg, 1,07 mmol) obtenida en la etapa 2 en me-
 tanol (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras
 añadir hidróxido de sodio (120 mg, 2,14 mmol) y p-toluenosulfonilmetilisocianuro
 (230 mg, 1,18 mmol). Tras diluir la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase
 orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de
 10 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el resi-
 duo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-9-
 metiltio-5-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (300 mg, 71%).

15 ESI-EM: m/z 394 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 120) (282 mg, 95%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-9-metiltio-5-[3-(1,3-oxazol-5-
 20 il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (299 mg,
 0,760 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,64
 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,76-3,89 (m, 4H),
 25 3,97 (m, 1H), 5,21 (sa, 1H), 7,23 (ddd, J = 1,1, 2,2, 7,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,46
 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 1,1, 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,8, 2,2 Hz,
 1H), 7,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 121

30 (S)-5-[3-(5-Metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 121)

Etapa 1:

Se disolvió ácido 3-yodobenzoico (2,00 g, 8,06 mmol) en diclorometano (80 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1-amino-2-propanol (1,25 ml, 16,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,86 g, 9,67 mmol), y monohidrato de 1-
5 hidroxibenzotriazol (1,23 g, 8,06 mmol). Se diluyó la mezcla con cloroformo, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se cristalizó en dietil éter dando N-(2-hidroxiopropil)-3-yodobenzamida (1,71 g, 70%).

10

ESI-EM: m/z 306 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió N-(2-hidroxiopropil)-3-yodobenzamida (1,09 g, 3,57 mmol) obtenida en
15 la etapa 1 en diclorometano (40 ml), se enfrió hasta 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir peryodinano de Dess-Martin (1,82 g, 4,28 mmol). Posteriormente, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo obtenido tras con-
20 centración mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-yodo-N-(2-oxopropil)benzamida (1,01 g, 93%).

ESI-EM: m/z 304 [M + H]⁺.

25 Etapa 3:

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (13 ml) a la 3-yodo-N-(2-oxopropil)benzamida (1,33 g, 4,39 mmol) obtenida en la etapa 2, y se agitó la mezcla a 100°C durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla sobre agua helada, se neutralizó con una disolución de hidróxido de sodio acuosa 4 mol/l, y se extrajo con
30 acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-oxazol (1,20 g, 96%).

ESI-EM: m/z 286 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-Metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (732 mg, 90%) de la misma manera que
 en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,500 g, 2,00 mmol) obtenida en el
 ejemplo de referencia 3, y 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-oxazol (1,02 g, 3,60 mmol)
 obtenido en la etapa 3.

10

ESI-EM: m/z 408 [M + H]⁺.

Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 121) (93,0 mg, 82%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-metil-1,3-oxazol-2-
 il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 (120 mg, 0,294 mmol) obtenida en la etapa 4, y una disolución de metilamina/THF
 2,0 mol/l.

20 ESI-EM: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm) : 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H),
 2,03 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,38 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,01 (d, J=5,3 Hz, 3H), 3,77-
 3,87 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,14 (sa, 1H), 6,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J =
 1,3, 2,3, 7,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

25

Ejemplo 122

(S)-9-Etilamino-5-[3-(5-hidroximetil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 122)

Etapa 1:

30 Se disolvió 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3-oxazol (350 mg, 1,23 mmol) obtenido en la
 etapa 3 del ejemplo 121 en tetracloruro de carbono (10 ml), y se agitó la mezcla
 durante 2,5 horas a reflujo tras añadir N-bromosuccinimida (262 mg, 1,47 mmol) y
 α,α-azobisisobutironitrilo (20,1 mg, 0,123 mmol). Tras enfriar la mezcla hasta
 temperatura ambiente, se eliminaron los productos insolubles mediante filtración a

través de Sellite, y se concentró el filtrado. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (301 mg, 67%).

ESI-EM: m/z 363, 365 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se disolvió 5-bromometil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (300 mg, 0,824 mmol) obtenido en la etapa 1 en ácido acético (8 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 4,5 horas tras añadir acetato de potasio (162 mg, 1,65 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo, y se lavó con agua y una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en etanol (3 ml) y THF (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 mol/l (4,12 ml, 4,12 mmol). Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 mol/l, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 5-hidroximetil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (247 mg, 20 cuantitativo).

ESI-EM: m/z 302 [M + H]⁺.

Etapa 3:

25 Se obtuvo (S)-5-[3-(5-hidroximetil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (156 mg, 54%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (170 mg, 0,679 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 5-hidroximetil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (245 30 mg, 0,813 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 424 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 122) (50 mg, 32%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-hidroximetil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (156 mg, 0,368 mmol) obtenida en la etapa 3.

5

ESI-EM: m/z 421 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,65-3,84 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,37 (sa, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H),
10 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 123

(S)-2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (compuesto
15 123)

Etapa 1:

Se disolvió ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (150 mg, 0,405 mmol) obtenido en la etapa
20 1 del ejemplo 56 en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla durante 4 horas tras añadir clorhidrato de éster metílico de L-serina (95,0 mg, 0,607 mmol), trietilamina (0,0850 ml, 0,607 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (93,0 mg, 0,486 mmol), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (62,0 mg, 0,405 mol). Se diluyó la mezcla con cloroformo y se
25 lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir trifenilfosfina (212 mg, 0,810 mmol) y una disolución en tolueno al 40% de azodicarboxilato de dietilo (0,367 ml, 0,810
30 mmol). Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-2-{3-[(S)-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (138 mg, 75%).

ESI-EM: m/z 454 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-2-[3-[(S)-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 5 tetraazabenz[e]azulen-5-il] fenil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo
 (138 mg, 0,304 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (5 ml), y se agitó
 la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir bromotriclorometano
 (0,181 ml, 0,913 mmol) y diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,137 ml, 0,913
 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo resul-
 10 tante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-2-[3-(9-
 metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-
 il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (119 mg, 87%).

ESI-EM: m/z 453 [M + H]⁺.

15

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 123) (105 mg, 91%) de la misma
 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-
 2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-
 20 4-carboxilato de metilo (116 mg, 0,257 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 449 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67
 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,78-3,89 (m, 4H),
 3,97 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 5,51 (sa, 1H), 7,45 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J =
 25 7,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H),
 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 124

(S)-N-Etil-2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 30 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 124)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (172 mg,

0,381 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 123 en etanol (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 mol/l (1,90 ml, 3,81 mmol). Se concentró la mezcla, se diluyó con agua, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 mol/l. Entonces se separó el sólido precipitado por filtración, y se secó durante la noche a presión reducida dando ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (110 mg, 66%).

ESI-EM: m/z 438 [M + H]⁺.

10

Etapa 2:

Se disolvió ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (105 mg, 0,240 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas tras añadir clorhidrato de etilamina (39,0 mg, 0,480 mmol), trietilamina (0,067 ml, 0,480 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (92,0 mg, 0,480 mmol), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (37,0 mg, 0,240 mmol). Se diluyó la mezcla con cloroformo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N-etil-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (110 mg, cuantitativo).

25

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 124) (98,4 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N-etil-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (110 mg, 0,236 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 462 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,17 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 4H), 3,69-3,81 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 5,13 (sa, 1H), 6,95 (ta, J = 6,3 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 1,0, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,0, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 125

(S)-5-[3-(5-Ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 125)

10

Etapa 1:

Se disolvió 5-hidroximetil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (747 mg, 2,48 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo 122 en diclorometano (30 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir dióxido de manganeso (2,16 g, 24,8 mmol). Se separó el sólido mediante filtración a través de Sellite. Se concentró el filtrado, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 5-formil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (678 mg, 91%).

20

ESI-EM: m/z 300 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió 5-formil-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (200 mg, 0,668 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas tras añadir clorhidrato de hidroxilamina (56,0 mg, 0,803 mmol) y trietilamina (0,112 ml, 0,803 mmol). Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (10 ml), se enfrió hasta 0°C, y se agitó a 0°C durante 1 hora tras añadir cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (136 mg, 0,802 mmol) y trietilamina (0,224 ml, 1,61 mmol). Posteriormente, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía

en columna de gel de sílice dando 5-ciano-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (137 mg, 70%).

ESI-EM: m/z 297 [M + H]⁺.

5

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-[3-(5-ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (57,0 mg, 47%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-10 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (73,0 mg, 0,292 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 5-ciano-2-(3-yodofenil)-1,3-oxazol (130 mg, 0,439 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 419 [M + H]⁺.

15

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 125) (51,0 mg, 91%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona 20 (57,0 mg, 0,136 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 416 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-3,92 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,47 (sa, 1H), 7,49 (dt, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 25 7,81 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 126

(S)-5-[3-(5-Ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 126)

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 126) (67,9 mg, 89%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(5-ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (80,0 mg, 0,191 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 125, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 402 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,69 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 7,50 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 5 1H), 7,96-8,00 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 127

(S)-2-[3-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (compuesto 127)

10

Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-[3-(5-ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (140 mg, 0,334 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 125 en etanol (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 mol/l (1,67 ml, 3,34 mmol). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (50,3 mg, 34%). 15 20

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺.

25 Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 127) (46,0 mg, 90%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-5-carboxamida (50,3 mg, 0,115 mmol) obtenida en la etapa 1.

30

ESI-EM: m/z 434 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,66-4,01 (m, 5H), 7,25 (sa, 1H), 7,48 (da, J = 8,07 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (sa,

1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (da, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (sa, 1H), 8,17 (sa, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 128

- 5 (S)-N,N-Dimetil-2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 128)
Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 128) (64,9 mg; 2 etapas; rendimiento del 94%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 124, usando ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
10 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (65,0 mg, 0,148 mol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124, y clorhidrato de dimetilamina.

ESI-EM: m/z 462 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,47
15 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 5,19 (sa, 1H), 7,39 (ddd, J = 1,1, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 129

- (S)-N-Metil-2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
20 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 129)
Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 129) (103 mg; 2 etapas; rendimiento del 91%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 124, usando ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (110 mg, 0,252 mmol)
25 obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124, y clorhidrato de metilamina.

ESI-EM: m/z 448 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,76-4,03 (m, 5H), 5,20 (sa, 1H), 7,05 (da, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (da, J =
30 7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (sa, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 130

(S)-5-[3-(4-Ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 130)

5 Etapa 1:

Se disolvió ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (300 mg, 0,685 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124 en DMF (7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir agua amoniacal al 28% (0,0830 ml, 10 1,37 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (263 mg, 1,37 mmol), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (210 mg, 1,37 mmol). Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la mezcla, y se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a presión reducida 15 mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (261 mg, 87%).

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺.

20

Etapa 2:

Se disolvió (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (211 mg, 0,483 mmol) obtenida en la etapa 1 en piridina (3 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 3,5 25 horas tras añadir cloruro de p-toluenosulfonilo (395 mg, 2,07 mmol). Se diluyó la mezcla mediante adición de cloroformo, y se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(4-ciano-1,3- 30 oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (155 mg, 77%).

ESI-EM: m/z 419 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 130) (113 mg, 73%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(4-ciano-1,3-oxazol-2-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (155 mg, 0,370 mmol) obtenida en la etapa 2, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 416 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-3,89 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,19 (sa, 1H), 7,47 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 131

(S)-9-Metilamino-5-{3-[4-(morfolin-4-carbonil)-1,3-oxazol-2-il]fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 131)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 131) (29,2 mg; 2 etapas; rendimiento del 74%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 124, usando ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-2-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (35,0 mg, 80,0 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124, morfolina, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 490 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 2,03 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,38 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 4,11-4,40 (m, 11H), 4,59 (sa, 2H), 5,96 (sa, 1H), 7,76 (ddd, J = 1,3, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,27-8,31 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 132

(S)-N-(2-Fluoroetil) 2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 132)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 132) (44,0 mg; 2 etapas; rendimiento del 54%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 124, usando ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-

tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (74,8 mg, 0,171 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124, y clorhidrato de 2-fluoroetilamina.

ESI-EM: m/z 480 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,68-3,94 (m, 6H), 4,00 (m, 1H), 4,61 (dt, J = 47,2, 4,6 Hz, 1H), 6,23 (sa, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

10 Ejemplo 133

(S)-N-Cianometil-2-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 133)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 133) (39,0 mg; 2 etapas; rendimiento del 50%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 124, usando
15 ácido (S)-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (74,8 mg, 0,171 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 124, clorhidrato de aminoacetonitrilo, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

20 ESI-EM: m/z 459 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,69 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,80-3,91 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,15 (sa, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

25

Ejemplo 134

(S)-N-Cianometil-2-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 134)

30

Etapa 1:

Se disolvió ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (2,00 g, 5,40 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 56 en diclorometano (80 ml), y se agitó la mezcla durante 4 horas tras

añadir clorhidrato de éster metílico de L-treonina (3,11 g, 16,2 mmol), trietilamina (2,26 ml, 16,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,24 g, 6,48 mmol), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (827 mg, 5,40 mmol). Se diluyó la mezcla mediante adición de cloroformo, y se lavó con una disolución
 5 de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (80 ml), se enfrió hasta 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas tras añadir cloruro de tionilo (2,85 ml, 3,91 mmol). Entonces se vertió la mezcla en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y se extrajo con cloroformo. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato
 10 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando (4S,5S)-5-metil-2-[3-((S)-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo como producto bruto. Usando (4S,5S)-5-metil-2-[3-((S)-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H, 6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo así obtenido, se obtuvo (S)-5-metil-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (2,04 g, 81%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 123.

20

ESI-EM: m/z 466 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 134) (3 etapas; rendimiento del
 25 82%) de la misma manera que en el ejemplo 124, usando (S)-5-metil-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 487 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67
 30 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 4,34 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,35 (sa, 1H), 7,37 (ddd, J = 1,3, 2,3, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (ta, J = 6,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,3, 2,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 135

(S)-N-Cianometil-5-metil-2-[3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 135)

- 5 Se obtuvo el compuesto del título (3 etapas; rendimiento del 79%) de la misma manera que en el ejemplo 124, usando (S)-5-metil-2-[3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 134.
- 10 ESI-EM: m/z 473 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,68 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,20 (sa, 1H), 7,37 (ddd, J = 1,3, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (ta, J = 5,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,3, 2,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

15

Ejemplo 136

(S)-9-Etilamino-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 136)

20 Etapa 1:

- Se disolvió (S)-5-(3-cianofenil)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (366 mg, 1,04 mol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 71 en DMF (7 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 9,5 horas tras añadir cloruro de amonio (222 mg, 4,16 mmol) y azida de sodio (176 mg, 2,71
- 25 mmol). Se extrajo la mezcla mediante adición de acetato de etilo y agua. Se recogió la fase acuosa, y se ajustó el pH a 5 con ácido clorhídrico 1 mol/l. Tras la extracción con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y volvió a suspenderse con dietil éter
- 30 dando (S)-9-metiltio-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (293 mg, 71%).

ESI-EM: m/z 395 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-9-metiltio-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (283 mg, 0,717 mmol) obtenida en la etapa 1 en DMF (7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir carbonato de potasio (149 mg, 1,08 mmol) y yoduro de metilo
 5 (0,0670 ml, 1,08 mmol). Posteriormente, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 10 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (221 mg, 75%) y (S)-5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (44,9 mg, 15%).

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

15

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 136) (91,1 mg, 83%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 20 (110 mg, 0,538 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,76-3,89 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 5,23 (sa, 1H), 7,41 (ddd, J = 1,3, 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,52
 25 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 137

(S)-5-[3-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 137)

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 137) (88,8 mg, 85%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (110 mg, 0,538 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 136, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,77-3,90 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 5,23 (sa, 1H), 7,41 (ddd, J = 1,3, 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J =
5 8,3 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 138

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5,-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 138)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 138) (35,3 mg, 81%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(1-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (44,0 mg, 0,108 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 136.

15 ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,77-4,01 (m, 5H), 4,20 (s, 3H), 5,47 (sa, 1H), 7,47 (dt, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 1,3, 2,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

20 Ejemplo 139

(S)-5-[3-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 139)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 139) (122 mg, 68%) de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del ejemplo 136, usando (S)-9-metiltio-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
25 (175 mg, 0,444 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 136, y yoduro de etilo.

ESI-EM: m/z 420 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H) 3,49 (m, 2H), 3,78-3,91 (m, 4H), 4,01 (m, 1H), 4,71 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 5,23 (sa, 1H), 7,42 (ddd, J = 1,5, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 8,83 (s, 1H).

30

Ejemplo 140

(S)-5-(5-Cianoindol-3-il)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 140)

5 Etapa 1:

Se disolvió 5-cianoindol (0,500 g, 3,52 mmol) en DMF (25 ml), y se añadieron hidróxido de sodio (0,493 g, 8,79 mmol) y yodo (0,902 g, 3,55 mmol) al mismo, entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadió una disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se separó el sólido precipitado por filtración dando 5-ciano-3-yodoindol (0,707 g, 75%).

ESI-EM: m/z 269 [M + H]⁺.

Etapa 2:

15 Se disolvió 5-ciano-3-yodoindol (0,700 g, 2,61 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (40 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos tras añadir dicarbonato de di-terc-butilo (0,627 g, 2,87 mmol), trietilamina (1,09 ml, 7,83 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (32,0 mg, 0,261 mmol). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando 1-terc-butoxicarbonil-5-ciano-3-yodoindol (0,958 g, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 369 [M + H]⁺.

25

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-5-(1-terc-butoxicarbonil-5-cianoindol-3-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (35,8 mg, 18%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (100 mg, 0,399 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 1-terc-butoxicarbonil-5-ciano-3-yodoindol (367 mg, 0,998 mmol) obtenido en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 491 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-(1-terc-butoxicarbonil-5-cianoindol-3-il)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (25,0 mg, 74%) de la misma
 5 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(1-terc-butoxicarbonil-5-cianoindol-3-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (35,0 mg, 0,00713 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 488 [M + H]⁺.

10

Etapa 5:

Se disolvió (S)-5-(1-terc-butoxicarbonil-5-cianoindol-3-il)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (25,0 mg, 0,0513 mmol) obtenida en la etapa 4 en etanol (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente
 15 durante 30 minutos tras añadir una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 mol/l (0,256 ml, 0,513 mmol). Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 mol/l, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa dando el compuesto del título (compuesto 140) (19,2 mg, 96%).
 20

ESI-EM: m/z 388 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,65-4,03 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 11,65 (s, 1H).
 25

Ejemplo 141

(S)-5-(6-Cianoindol-3-il)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 141)

30 Se obtuvo el compuesto del título (5 etapas; rendimiento del 7,5%) de la misma manera que en el ejemplo 140, usando 6-cianoindol en lugar de 5-cianoindol.

ESI-EM: m/z 388 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,74-4,10

(m, 5H), 7,30 (sa, 1H), 7,43 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

Ejemplo 142

- 5 (S)-9-Metilamino-5-(2-metilisoindolinona-1,3-dion-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 142)

Etapa 1:

Se disolvió 4-aminoftalimida disponible comercialmente (500 mg, 3,08 mmol) en
10 acetonitrilo (15 ml). A la mezcla se le añadieron yoduro de cesio (961 mg, 3,70 mmol), yodo (947 mg, 3,70 mmol), y yoduro de cobre (712 mg, 3,70 mmol) a temperatura ambiente, y después una disolución de yoduro de hidrógeno acuosa al 11% (15 ml) y nitrito de isoamilo (1,24 ml, 9,24 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6,5 horas, y después durante 1,5 horas tras añadir
15 nitrito de isoamilo (4,96 ml, 37,0 mmol). Después, se añadió bicarbonato de sodio saturado a la mezcla, y tras filtración a través de Sellite, se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo resultante con cloroformo, y se
20 separó el sólido resultante mediante filtración y se secó dando 4-yodoftalimida (394 mg, 47%).

ESI-EM: m/z 272 [M-H].

25 Etapa 2:

Se disolvió 4-yodoftalimida (358 mg, 1,31 mmol) obtenida en la etapa 1 en DMF (6,7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas tras añadir
carbonato de potasio (272 mg, 1,97 mmol) y yoduro de metilo (0,10 ml, 1,57 mmol). Se agitó adicionalmente la mezcla durante 45 minutos tras añadir carbonato de potasio (544 mg, 3,94 mmol) y yoduro de metilo (1,0 ml, 15,7 mmol). Posteriormente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase
30 orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 4-yodo-N-metilftalimida

(180 mg, 48%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,17 (s, 3H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

Etapa 3:

- 5 Se obtuvo (S)-5-(2-metilisoindolinona-1,3-dion-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (98,0 mg, 57%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (105 mg, 0,418 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 4-yodo-N-metilftalimida (180 mg, 0,627
- 10 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 4:

- 15 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 142) (18,6 mg, 40%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(2-metilisoindolinona-1,3-dion-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (49,0 mg, 0,120 mmol) obtenida en la etapa 3, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

20

ESI-EM: m/z 393 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,68 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,06 (m, 1 H), 2,25 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,68-3,98 (m, 5H), 5,55 (sa, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H). 7,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,77 (s, 10 H).

25

Ejemplo 143

(S)-9-Etilamino-5-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 143)

30 Etapa 1:

Se disolvió 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona disponible comercialmente (1,00 g, 4,67 mmol) en DMF (23 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir carbonato de potasio (3,87 g, 28,0 mmol) y yoduro de metilo (0,87 ml, 14,0 mmol). Se añadió agua a la mezcla, y se agitó la mezcla. Se se-

paró el sólido precipitado por filtración y se secó dando 5-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (839 mg, 79%).

ESI-EM: m/z 228, 230 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se obtuvo (S)-5-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (540 mg, 68%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (500 mg, 2,00 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 5-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (684 mg, 0,300 mmol) obtenida en la etapa 1.

10

ESI-EM: m/z 398 [M + H]⁺.

15

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 143) (4,84 mg, 44%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (11,2 mg, 0,0282 mmol) obtenida en la etapa 2.

20

ESI-EM: m/z 395 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,81-2,10 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 5,46 (sa, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H),

25

Ejemplo 144

(S)-9-Metilamino-5-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 144)

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 144) (103 mg, cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-on-5-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (100 mg, 0,254 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 143, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

ESI-EM: m/z 381 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H),
 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,01 (d, J= 5,3 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,77-3,88 (m,
 4H), 3,97 (m, 1H), 5,25 (sa, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz,
 5 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 145

(S)-9-Etilamino-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 145)

10

Etapa 1:

Se obtuvo 4-bromo-1-metilindolin-2,3-diona (725 mg, 68%) de la misma manera
 que en la etapa 1 del ejemplo 143, usando 4-bromoisatina disponible comercial-
 mente (1,00 g, 4,42 mmol).

15

ESI-EM: m/z 240, 242 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo (S)-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 20 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (121 mg, 37%) de la misma manera que
 en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (200 mg, 0,799 mmol) obtenida en el
 ejemplo de referencia 3, y 4-bromo-1-metilindolin-2,3-diona (479 mg, 2,00 mmol)
 obtenida en la etapa 1.

25

ESI-EM: m/z 410 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 145) (21,3 mg, 35%) de la misma
 30 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-
 il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
 (60,5 mg, 0,148 mmol) obtenida en la etapa 2.

ESI-EM: m/z 407 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 5,35 (sa, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

5

Ejemplo 146

(S)-9-Metilamino-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 146)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 146) (24,8 mg, 43%) de la misma
10 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-il)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (60,5 mg, 0,148 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 145, y una disolución de metilamina/THF 2,0 mol/l.

15 ESI-EM: m/z 393 [M+ H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,64 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,71-4,14 (m, 4H), 5,20 (sa, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

20

Ejemplo 147

(S)-9-Etilamino-5-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 147)

Etapa 1:

25 Se disolvieron 3-yodofenol (1,00 g, 4,55 mmol) y 1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,37 g, 6,82 mmol) en tolueno (30 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir trifenilfosfina (1,79 g, 6,82 mmol) y una disolución en tolueno al 40% de azodicarboxilato de dietilo (3,09 ml, 6,82 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo resul-
30 tante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-yodofenoxi)piperidina (1,81 g, 98%).

ESI-EM: m/z 404 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenoxipiperidina (0,754 g ; 2 etapas; rendimiento del 77%) de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-4-ona (0,430 g, 1,72 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-yodofenoxi)piperidina (1,73 g, 4,30 mmol) obtenida en la etapa 1.

10 ESI-EM: m/z 523 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenoxipiperidina (0,633 g, 1,21 mmol) obtenida en la etapa 2 en 1,4-dioxano (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir una disolución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 mol/l (10 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó con cloroformo, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se cristalizó en dietil éter dando el compuesto del título (compuesto 147) (0,420 g, 82%).

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,57-1,72 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2. 17 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,71-3,97 (m, 5H), 4,37 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 148

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 148)

Se disolvió compuesto 147 (100 mg, 0,237 mmol) obtenido en el ejemplo 147 en 1,2-dicloroetano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir disolución de formalina al 37% (0,0530 ml, 0,710 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,710 mmol). Posteriormente, se añadió una di-

solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se cristalizó en dietil éter dando el compuesto del título (compuesto 148) (93,9 mg, 91%).

5

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 4H), 1,95-2,05 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,67-3,96 (m, 5H), 4,32 (m, 1H), 5,45 (sa, 1H), 6,67-6,82 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

10

Ejemplo 149

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 149)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 149) (39,1 mg, 71%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando compuesto 147 (50,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en el ejemplo 147, y acetona.

ESI-EM: m/z 465 [M+ H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,77-1,92 (m, 3H), 1,99-2,08 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,67-3,85 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,34 (sa, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 150

(S)-5-[3-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 150)

Se disolvió compuesto 147 (50,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en el ejemplo 147 en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0°C, y se agitó a 0°C durante 30 minutos tras añadir piridina (0,0110 ml, 0,142 mmol) y cloruro de acetilo (0,0100 ml, 0,142 mmol). Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa dando el compuesto del título (compuesto 150) (54,2 mg, cuantitativo).

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,72-2,20 (m, 7H), 2,09 (s, 3H), 3,33-3,49 (m, 3H), 3,60-3,95 (m, 8H), 4,53 (m, 1H), 5,53 (sa, 1H), 6,67-6,87 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 5 1H).

Ejemplo 151

(S)-5-[3-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 151)

10

Etapa 1:

Se disolvió compuesto 13 (700 mg, 1,727 mmol) obtenido en el ejemplo 13 en 1,4-dioxano (40 ml) y terc-butanol (20 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 1,5 horas tras añadir 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,643 g, 0,345 mmol), 15 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (158 mg, 0,172 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (136 mg, 0,345 mmol), y terc-butóxido de sodio (332 mg, 3,45 mmol). Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se purificó el residuo obtenido concentrando el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5- 20 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (610 mg, 69%).

ESI-EM: m/z 511 [M + H]⁺.

Etapa 2:

25 Se disolvió (S)-5-[3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,560 g, 1,097 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir ácido 3-cloroperbenzoico (65%, 0,873 g, 3,29 mmol). Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio 30 acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (5,5 ml, 11,0 mmol). Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo resul-

tante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-óxido de (S)-4-terc-butoxicarbonil-1-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]piperazina (0,338 g, 54%).

5 ESI-EM: m/z 524 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió 1-óxido de (S)-4-terc-butoxicarbonil-1-[3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]piperazina (0,338 g,
10 0,645 mmol) obtenido en la etapa 2 en etanol (10 ml), y se agitó la mezcla durante 1,5 horas bajo una corriente de gas hidrógeno tras añadir paladio sobre carbono al 10% (137 mg, 0,0646 mmol). Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se concentró el filtrado dando (S)-5-[3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,235
15 g, 72%).

ESI-EM: m/z 508 [M + H]⁺.

Etapa 4:

20 Se disolvió (S)-5-[3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,235 g, 0,643 mmol) obtenida en la etapa 3 en etanol (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir ácido clorhídrico-etanol 4 mol/l (3 ml). Se concentró la mezcla, y se extrajo con cloroformo tras añadir una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se purificó el residuo obtenido concentrando la fase orgánica mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-9-etilamino-5-[3-(piperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (0,185 g, cuantitativo).

30

ESI-EM: m/z 408 [M + H]⁺.

Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 151) (52,0 mg, 95%) de la misma manera que en el ejemplo 150, usando (S)-9-etilamino-5-[3-(piperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (50,0 mg, 0,123 mmol) obtenida en la etapa 4.

5

ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,67-3,85 (m, 6H), 3,92 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 6,73 (ddd, J = 0,7, 1,8, 7,9 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 0,7, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,8, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 8,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

10

Ejemplo 152

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 152)

15 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 152) (71,2 mg, 73%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando (S)-9-etilamino-5-[3-(piperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (94,0 mg, 0,231 mmol) obtenida en la etapa 4 del ejemplo 151.

20 ESI-EM: m/z 422 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,54 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,69-3,85 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 5,10 (sa, 1H), 6,69 (ddd, J = 0,9, 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 0,9, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

25

Ejemplo 153

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 153)

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 153) (51,1 mg, 90%) de la misma manera que en el ejemplo 150, usando (S)-9-etilamino-5-[3-(piperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (50,0 mg, 0,123 mmol) obtenida en la etapa 4 del ejemplo 151, y cloruro de propionilo.

ESI-EM: m/z 464 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 3,09-3,20 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,56-3,95 (m, 9H), 5,47 (sa, 1H), 6,71 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H),
5 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 154

(S)-9-Etilamino-5-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (compuesto 154)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 154) (82,8 mg, 75%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando (S)-9-etilamino-5-[3-(piperazin-1-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (100 mg, 0,245 mmol) obtenida en la etapa 4 del ejemplo 151, y acetona.

15 ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,72 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,21-3,24 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 5,17 (sa, 1H), 6,69 (ddd, J = 1,1, 1,8, 7,6 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J = 1,1, 2,4, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,8, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,80
20 (s, 1H).

Ejemplo 155

(S)-5-[3-(9-Etilamino-7-metoxi-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto
25 155)

Etapa 1:

Se disolvió 3-yodobenzohidrazida (1,00 g, 3,82 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 52 en THF (19 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante
30 1 hora tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (681 mg, 4,18 mmol). Se agitó la mezcla tras añadir ácido clorhídrico 6 mol/l (20 ml) y agua (20 ml), y se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando 5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (779 mg, 71%).

ESI-EM: m/z 287 [M-H]⁻.

Etapa 2:

Se disolvió 5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (778 mg, 2,70 mmol) obteni-
5 da en la etapa 1 en DMF (14 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente du-
rante 1 hora tras añadir carbonato de potasio (840 mg, 4,05 mmol) y yoduro de
metilo (0,20 ml, 3,24 mmol). Se agitó la mezcla tras añadir agua, y se separó el
sólido precipitado por filtración y se secó dando 5-(3-yodofenil)-3-metil-1,3,4-
oxadiazol-2(3H)-ona (736 mg, 90%).

10

ESI-EM: m/z 303 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió (S)-7-cloro-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-
15 tetraazabenz[e]azulen-6-ona (52,0 mg, 0,183 mmol) obtenida en el ejemplo de
referencia 9 en metanol(10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente du-
rante 2,5 horas, 60°C durante 2 horas, y 80°C durante 9,5 horas tras añadir
metóxido de sodio (80 mg, 1,48 mmol). Después se añadieron agua y cloroformo
a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato
20 de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el
residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-
7-metoxi-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-
ona (10,6 mg, 21%).

25 ESI-EM: m/z 281 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-[3-(7-metoxi-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (9,7
30 mg, 56%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, usando (S)-7-
metoxi-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona
(10,6 mg, 0,0378 mmol) obtenida en la etapa 3, y 5-(3-yodofenil)-3-metil-1,3,4-
oxadiazol-2(3H)-ona (20,6 mg, 0,0681 mmol) obtenida en la etapa 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,58 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,64-3,80 (m, 3H), 3,92-4,01 (m, 5H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H).

5 Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 155) (5,2 mg, 56%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(7-metoxi-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (9,7 mg, 0,0213 mmol) obtenida en la etapa 4.

10

ESI-EM: m/z 452 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,92-2,13 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 5H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,90-4,04 (m, 6H), 4,89 (sa, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (dt, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,8 Hz, 1H).

15

Ejemplo 156

(S)-5-[3-(7,9-bis(Metilamino)-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 156)

20

Etapa 1:

Se obtuvo 3-nitrobenzohidrazida (2,04 g, 64%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 52, usando ácido 3-nitrobenzoico disponible comercialmente (3,00 g, 17,8 mmol).

25

ESI-EM: m/z 182 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2:

30 Se disolvió 3-nitrobenzohidrazida (2,05 g, 11,3 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (57 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos tras añadir 1,1'-carbonildiimidazol (2,01 g, 12,4 mmol). Se agitó la mezcla tras añadir ácido clorhídrico 6 mol/l (40 ml) y agua (20 ml), y se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando 5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona como un sólido blanco. Se disolvió 5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona así obtenida

en DMF (52 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos tras añadir carbonato de potasio (2,14 g, 15.5 mmol) y yoduro de metilo (0,77 ml, 12,3 mmol). Se agitó la mezcla tras añadir agua, y se separó el sólido precipitado por filtración y se secó dando 3-metil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
5 (2,17 g, 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,55 (s, 3H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,36 (ddd, $J = 8,3, 1,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,70 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H).

10

Etapa 3:

Se disolvió 3-metil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (2,17 g, 9,79 mmol) obtenida en la etapa 2 en metanol (60 ml) y cloroformo (51 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una corriente de hidrógeno tras
15 añadir paladio sobre carbono al 10% (217 mg, 0,102 mmol). Se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una corriente de hidrógeno tras añadir paladio sobre carbono al 10% (217 mg, 0,102 mmol). Después, se separaron los productos insolubles mediante filtración a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se trituró el residuo con dietil éter, y
20 se separó el sólido mediante filtración y se secó dando 5-(3-aminofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (1,49 g, 80%).

ESI-EM: m/z 192 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Etapa 4:

Se agitó una mezcla de 5-(3-aminofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (1,30 g, 6,80 mmol) obtenida en la etapa 3, diclorometano (34 ml), piridina (0,82 ml), y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (1,81 g, 8,16 mmol) a temperatura ambiente durante 13 horas. Después se añadieron agua y cloroformo a la mezcla para se-
30 parar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-nitrobenzenosulfonamida (2,50 g, 98%).

ESI-EM: m/z 377 [M + H]⁺.

Etapa 5:

5 Se disolvió N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida (2,50 g, 6,64 mmol) obtenida en la etapa 4 en tolueno (13 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 5 horas tras añadir (S)-(-)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinmetanol disponible comercialmente (2,67 g, 13,3 mmol), azodicarboxilato de dietilo (disolución en tolueno al 40%, 6,1 ml, 13,3 mmol), y tri-
10 fenilfosfina (3,49 g, 13,3 mmol). Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un producto purificado bruto. Se disolvió el producto purificado bruto en DMF (33 ml), y
15 se agitó la mezcla durante 3 horas tras añadir DBU (3,98 ml, 26,7 mmol) y ácido mercaptoacético (0,92 ml, 13,3 mmol). Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice
20 dando (S)-1-terc-butoxicarbonil-2-{N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]aminometil}pirrolidina (1,37 g, 55%).

ESI-EM: m/z 375 [M + H]⁺.

25 Etapa 6:

Se añadieron cloruro de tionilo (15,7 ml, 215 mmol) y DMF (1 ml) a ácido 4,6-dicloro-2-metiltio-pirimidin-5-carboxílico (5,15 g, 21,5 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 4, y se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, y se secó el residuo durante 12 horas a presión redu-
30 cida. Se disolvió el residuo resultante en THF (8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir trietilamina (1,02 ml, 7,30 mmol), y una disolución en THF (10 ml) de (S)-1-terc-butoxicarbonil-2-{N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]aminometil}pirrolidina (1,37 mmol, 3,65 mmol) obtenida en la etapa 5. Se agitó adicionalmente la mezcla a 60°C durante 5,5 horas,

y después durante 6 horas a reflujo. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetil)-4,6-dicloro-N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metiltiopirimidin-5-carboxamida (1,30 g, 60%).

ESI-EM: m/z 595 [M + H]⁺.

10

Etapa 7:

A (S)-N-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4,6-dicloro-N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metiltiopirimidin-5-carboxamida (1,30 g, 2,18 mmol) obtenida en la etapa 6 se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 mol/l (11 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida, y se cristalizó el residuo en hexano y acetato de etilo. Se filtró el sólido resultante y se secó. Se repitió este procedimiento dando clorhidrato de (S)-4,6-dicloro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metiltiopirimidin-5-carboxamida (898 mg, 77%).

20

ESI-EM: m/z 495 [M + H]⁺.

Etapa 8:

A clorhidrato de (S)-4,6-dicloro-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-N-[3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metiltiopirimidin-5-carboxamida (786 mg, 1,48 mmol) obtenido en la etapa 7 se le añadieron 1,4-dioxano (74 ml) y carbonato de potasio (2,05 g, 14,8 mmol), y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se agitó adicionalmente la mezcla a 80°C durante 2 horas tras añadir carbonato de potasio (2,05 g, 14,8 mmol). Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (630 mg, 93%).

30

ESI-EM: m/z 459 [M + H]⁺.

Etapa 9:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 5 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (50,0 mg,
 0,109 mmol) obtenida en la etapa 8 en THF (5 ml), y se agitó la mezcla a tempe-
 ratura ambiente durante 75 minutos tras añadir una disolución de metilamina/THF
 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se pu-
 rificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-
 10 [3-(7-metilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
 tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (35,2 mg,
 71%).

ESI-EM: m/z 454 [M + H]⁺.

15

Etapa 10:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-metilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-
 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
 (17,6 mg, 0,0388 mmol) obtenida en la etapa 9 en diclorometano (2,5 ml), y se
 20 agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos tras añadir ácido 3-
 cloroperbenzoico (20,5 mg, 0,0582 mmol). Se añadieron una disolución de bicar-
 bonato de sodio acuosa saturada y cloroformo a la mezcla para separar la fase
 orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eva-
 poró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF
 25 (2,0 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 30 minutos con irradiación por mi-
 croondas (CEM; Discover; 250 vatios) tras añadir una disolución de metilami-
 na/THF 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida,
 y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando
 el compuesto del título (compuesto 156) (8,0 mg, 47%).

30

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 1H),
 1,97 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,91 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,98 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,50
 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 3H), 3,82-3,97 (m, 2H), 4,79 (sa, 1H), 7,38 (dt, J = 8,0, 1,7
 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 9,08 (sa, 1H).

Ejemplo 157

(S)-5-[3-(7-Cloro-9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto
5 157)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 157) (3,2 mg, 11%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0654 mmol) obtenida en la etapa 8 del
10 ejemplo 156.

ESI-EM: m/z 456 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,97-2,19 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,59-4,07 (m, 5H), 5,16 (sa, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H).

15

Ejemplo 158

(S)-5-[3-(7,9-bis(Etilamino)-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto
20 158)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[3-(7-etilamino-9-metanosulfonil-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (23,6 mg, 72%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-
25 5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0654 mmol) obtenida en la etapa 8 del ejemplo 156.

ESI-EM: m/z 500 [M + H]⁺.

30

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-etilamino-9-metanosulfonil-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (23,6 mg, 0,0472 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (2,0 ml), y se agitó la

mezcla a 90°C durante 30 minutos con irradiación por microondas (CEM; Discover; 250 vatios) tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se agitó adicionalmente la mezcla a 90°C durante 30 minutos con irradiación por microondas (CEM; Discover; 250 vatios) tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (0,049 ml, 0,0981 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 158) (20,8 mg, 88%).

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,16 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,33-3,50 (m, 7H), 3,65-3,95 (m, 5H), 4,76 (sa, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 9,04 (sa, 1H).

Ejemplo 159

(S)-5-[3-(7-Dimetilamino-9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 159)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-(2-metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0654 mmol) obtenida en la etapa 8 del ejemplo 156 en THF (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas tras añadir una disolución de N,N-dimetilamina/THF 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(7-dimetilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (26,8 mg, 88%).

ESI-EM: m/z 468 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-dimetilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (26,8 mg, 0,0573 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (5,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos tras añadir ácido 3-cloroperbenzoico (22,8 mg, 0,0860 mmol). Se añadieron una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y cloroformo a la mezcla para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en THF (2,0 ml), y se agitó la mezcla a 90°C durante 30 minutos con irradiación por microondas (CEM; Discover; 250 vatios) tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se agitó adicionalmente la mezcla a 90°C durante 135 minutos con irradiación por microondas (CEM; Discover; 250 vatios) tras añadir una disolución de etilamina/THF 2,0 mol/l (1,0 ml, 2,00 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 159) (18,9 mg, 71%).

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm) : 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 3H), 2,99 (s, 6H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,83-3,87 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 15,0, 9,2 Hz, 1H), 4,75 (sa, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H) 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

Ejemplo 160

(S)-5-[3-(7-Ciclopropilamino-9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 160)

Etapa 1:

Se disolvió (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0654 mmol) obtenida en la etapa 8 del ejemplo 156 en THF (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas tras añadir ciclopropilamina (0,023 ml, 0,327 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[3-(7-

ciclopropilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.

ESI-EM: m/z 480 [M + H]⁺.

5

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 160) (12,2 mg, 37%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 159, usando (S)-5-[3-(7-ciclopropilamino-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (33,2 mg, 0,0692 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 477 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 0,42-0,51 (m, 2H), 0,63-0,72 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,08 (m, 15 1H), 2,89 (sa, 1H), 3,41-3,51 (m, 5H), 3,41-3,92 (m, 5H), 4,89 (sa, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 9,09 (sa, 1H).

Ejemplo 161

(S)-5-{3-[9-Etilamino-6-oxo-7-(tiazol-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil}-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (compuesto 20 161)

Se disolvió (S)-5-[3-(7-cloro-9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil]-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30,0 mg, 0,0654 mmol) obtenida en la etapa 8 del ejemplo 156 en tolueno (5 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas tras añadir 2-(tri-n-butilestanil)tiazol (0,070 ml, 0,196 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7,6 mg, 0,00654 mmol). Se filtró la mezcla a través de Sellite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-{3-[9-metiltio-6-oxo-7-(tiazol-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil}-3-(2-metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona como producto purificado bruto. Usando (S)-5-{3-[9-metiltio-6-oxo-7-(tiazol-2-il)-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il]fenil}-3-(2-metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona así obtenida, se obtuvo el compuesto del título (compuesto 30 161) (11,2 mg, 17%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 159.

ESI-EM: m/z 505 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,50 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 15,6, 8,6 Hz, 1H), 5,14 (sa, 1H),
5 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 162

(S)-N-Metil-3-(9-metilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
10 tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamida (compuesto 162)

Etapa 1:

Se disolvió ácido (S)-3-(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-
tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (364 mg, 0,982 mmol) obtenido en la etapa
15 1 del ejemplo 56 en DMF (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente du-
rante 3,5 horas tras añadir clorhidrato de 1-etil-3-(3-
dimetilaminopropil)carbodiimida (207 mg, 1,08 mmol), monohidrato de 1-
hidroxibenzotriazol (166 mg, 1,08 mmol), clorhidrato de metilamina (100 mg, 1,47
mmol), y trietilamina (0,204 ml, 1,47 mmol). Se diluyó la mezcla mediante adición
20 de acetato de etilo, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa
saturada y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magne-
sio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo re-
sultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-N-metil-3-
(9-metiltio-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-
25 il)benzamida (390 mg, 91%).

ESI-EM: m/z 384 [M + H]⁺.

Etapa 2:

30 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 162) (151 mg, 93%) de la misma
manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-N-metil-3-(9-metiltio-6-oxo-
2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamida (170
mg, 0,443 mmol) obtenida en la etapa 1, y una disolución de metilamina/THF 2,0
mol/l.

ESI-EM: m/z 367 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,55 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,67-3,91 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 5,23 (sa, 1H), 6,81 (da, J = 4,3 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 163

(S)-N-(Piridin-3-il)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzamida (compuesto 163)

10

Etapa 1:

Se obtuvo ácido (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (0,759 g, 97%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 56, usando compuesto 18 (0,840 g, 2,12 mmol) obtenido en el ejemplo 18.

15

ESI-EM: m/z 366 [M-H].

Etapa 2:

20 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 163) (45,0 mg, 47%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 162, usando ácido (S)-3-(9-etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-il)benzoico (80,0 mg, 0,218 mmol) obtenido en la etapa 1, y 3-aminopiridina (22,5 mg, 0,239 mmol).

25 ESI-EM: m/z 444 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,35 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,47-3,91 (m, 7H), 5,24 (sa, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,5, 2,6, 6,4 Hz, 1H), 8,19 (sa, 1H), 8,33-8,38 (m, 2H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,47 (sa, 1H).

30

Ejemplo 164

(S)-9-Etilamino-5-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 164)

Se disolvió compuesto 13 (501 mg, 1,25 mmol) obtenido en el ejemplo 13 en 1,4-dioxano (15 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 horas tras añadir

bis(pinacolato)diboro (790 mg, 3,11 mmol), acetato de potasio (611 mg, 6,23 mmol), y (difenilfosfinoferroceno)dicloruro de paladio (203 mg, 0,249 mmol). Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se separaron los productos insolubles mediante filtración a través de Sellite, y se diluyó el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en 1,4-dioxano (20 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante 2,5 horas tras añadir agua (5 ml), 2-bromo-1,3-tiazol (0,168 ml, 1,87 mmol), carbonato de sodio (396 mg, 3,73 mmol), y (difenilfosfinoferroceno)dicloruro de paladio (102 mg, 0,124 mmol). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 164) (207 mg, 41%).

ESI-EM: m/z 407 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm) : 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,68-4,04 (m, 7H), 5,42 (sa, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 165

(S)-5-(2-Cloro-5-metoxifenil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 165)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 165) (60,9 mg; 2 etapas; rendimiento del 53%) de la misma manera que en el ejemplo 12, usando (S)-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (75,0 mg, 0,300 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 4-cloro-3-yodoanisol (241 mg, 0,899 mmol).

ESI-EM: m/z 388, 390 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 80°C) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 5,21 (sa, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 166

(S)-5-(2,5-Diclorofenil)-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 166)

5 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 166) (48,5 mg; 2 etapas; rendimiento del 39%) de la misma manera que en el ejemplo 12, usando (S)-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (80,0 mg, 0,320 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 2,5-dicloroyodobenceno (0,129 ml, 0,959 mmol).

10

ESI-EM: m/z 392, 394, 396 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃, 80°C) δ(ppm): 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,43-3,56 (m, 3H), 3,75-3,89 (m, 3H), 4,06 (m, 1H), 5,22 (sa, 1H), 7,22 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

15

Ejemplo 167

(S)-9-Etilamino-5-(piridin-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 167)

20 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 167) (30,5 mg; 2 etapas; rendimiento del 30%) de la misma manera que en el ejemplo 12, usando (S)-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (80,0 mg, 0,320 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 4-yodopiridina (197 mg, 0,959 mmol).

25 ESI-EM: m/z 325 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,73-3,97 (m, 5H), 5,70 (sa, 1H), 7,27 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 168

30 (S)-9-Etilamino-5-(piridin-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 168)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 168) (76,0 mg; 2 etapas; rendimiento del 75%) de la misma manera que en el ejemplo 12, usando (S)-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (80,0 mg, 0,320

mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 2-yodopiridina (0,102 mmol, 959 mmol).

ESI-EM: m/z 325 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,43-3,56 (m, 3H), 3,68-3,94 (m, 3H), 4,91 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,22 (sa, 1H), 7,09 (ddd, J = 0,9, 5,1, 7,3 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 1,8, 7,3, 8,3 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 8,42 (ddd, J = 0,9, 1,8, 5,1 Hz, 1H), 8,80 (sa, 1H).

10 Ejemplo 169

(S)-9-Etilamino-5-(tiofen-2-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 169)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 169) (60,6 mg; 2 etapas; rendimiento del 57%) de la misma manera que en el ejemplo 12, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (80,0 mg, 0,320 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 2-yodotiofeno (0,106 mmol, 959 mmol).

ESI-EM: m/z 330 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,69-3,94 (m, 4H), 4,18 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,38 (sa, 1H), 6,66 (dd, J = 1,3, 3,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,8, 5,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,3, 5,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

25 Ejemplo 170

(S)-N-[4-(9-Etilamino-6-oxo-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ilmetil)fenil]acetamida (compuesto 170)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 170) (47,8 mg, 71%) de la misma manera que en el ejemplo 7, usando compuesto 6 (60,0 mg, 0,170 mmol) obtenido en el ejemplo 6, y cloruro de acetilo (0,0182 ml, 0,255 mmol).

ESI-EM: m/z 395 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,23-3,49 (m, 5H),

3,62 -3,71 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,46 (sa, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,62 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 171

5 (S)-9-Etilamino-5-(2-fluoro-4-metoxibencil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 171)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 171) (321 mg; 3 etapas; rendimiento del 48%) de la misma manera que en el ejemplo 2, usando (S)-2-metiltio-4-{2-
 [(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo
 10 (500 mg, 1,038 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2, y alcohol 2-fluoro-4-metoxibencílico (324 mg, 2,08 mmol).

ESI-EM: m/z 386 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,31-3,54 (m, 5H), 3,64-3,72 (m,
 15 2H), 3,78 (s, 3H), 4,61 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,19 (sa, 1H), 6,60 (dd, J = 2,6, 11,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 172

20 (S)-9-Etilamino-5-[(piridin-4-il)metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 172)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-2-etilamino-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-
 25 il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,57 g, 66%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (10,0 g, 20,8 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

30 ESI-EM: m/z 479 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 172) (37,1 mg; 2 etapas; rendimiento del 13%) de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1, usando

(S)-2-etilamino-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,836 mmol) obtenido en la etapa 1, y clorhidrato de 4-clorometilpiridina (274 mg, 1,67 mmol).

5 ESI-EM: m/z 339 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,28-3,77 (m, 7H), 4,59 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,21 (sa, 1H), 7,19 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

10 Ejemplo 173

(S)-9-Etilamino-5-[(tiofen-2-il)metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 173)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 173) (53,7 mg; 2 etapas; rendimiento del 19%) de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1, usando

15 (S)-2-etilamino-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,836 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 172, y 2-tiofenmetanol (0,158 ml, 1,67 mmol).

ESI-EM: m/z 344 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,56
20 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,32-3,53 (m, 5H), 3,66-3,74 (m, 2H), 4,73 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,12 (sa, 1H), 6,96 (dd, J = 3,5, 5,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,2, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

25 Ejemplo 174

(S)-9-Etilamino-5-[(tiofen-3-il)metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 174)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 174) (51,5 mg; 2 etapas; rendimiento del 18%) de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1, usando

30 (S)-2-etilamino-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,836 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 172, y 3-tiofenmetanol (0,276 ml, 2,92 mmol).

ESI-EM: m/z 344 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,29-3,53 (m, 5H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,13 (sa, 1H), 7,07 (dd, J = 1,3, 4,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 1,3, 2,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,9, 4,9 Hz, 1H),
5 8,82 (sa, 1H).

Ejemplo 175

(S)-9-Etilamino-5-[(furan-3-il)metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 175)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 175) (69,4 mg; 2 etapas; rendimiento del 25%) de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1, usando (S)-2-etilamino-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,836 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 172, y 3-furanmetanol (0,180 ml, 2,09 mmol).

15

ESI-EM: m/z 328 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,28-3,54 (m, 5H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,46 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,12 (sa, 1H), 6,39 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

20

Ejemplo 176

(S)-5-[(5-Cianopiridin-2-il)metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 176)

25 Etapa 1:

Se disolvió (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (150 mg, 0,599 mol) obtenida en el ejemplo de referencia 3 en DMF (15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos tras añadir hidruro de sodio (50%, 34,5 mg, 0,718 mmol). Se agitó adicionalmente la mezcla durante la noche a temperatura ambiente tras añadir 2-bromometil-5-cianopiridina (177 mg, 0,898 mmol). Se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo obtenido tras concentra-

30

ción a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (S)-5-[(5-cianopiridin-2-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (97,0 mg, 44%).

5 ESI-EM: m/z 367 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 176) (43,8 mg, 46%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[(5-cianopiridin-2-il)metil]-9-
10 metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (97,0 mg, 0,264 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 364 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,39-3,78 (m, 7H), 4,73 (d, J =
15 15,3 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,21 (sa, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 177

(S)-5-[(2-Cloro-6-cianopiridin-3-il)metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-
20 5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 177)

Etapa 1:

Se disolvió 2-ciano-5-metilpiridina (500 mg, 4,23 mmol) en diclorometano (20 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente tras añadir ácido 3-
25 cloroperbenzoico (65%, 1,35 g, 5,07 mmol). Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 mol/l a la mezcla, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-óxido de 2-ciano-5-metilpiridina (217 mg, 38%).

30

Etapa 2:

Se disolvió 1-óxido de 2-ciano-5-metilpiridina (186 mg, 1,39 mmol) obtenido en la etapa 1 en oxiclورو fosforoso (5 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se extrajo

con acetato de etilo tras añadir salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida dando 2-cloro-6-ciano-3-metilpiridina (216 mg, 93%).

5 Etapa 3:

Se disolvió 2-cloro-6-ciano-3-metilpiridina (92,0 mg, 0,603 mmol) obtenida en la etapa 2 en tetracloruro de carbono (4 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a reflujo tras añadir N-bromosuccinimida (118 mg, 0,663 mmol) y α,α -azobisisobutironitrilo (9,90 mg, 0,0603 mmol). Se concentró la mezcla a presión
10 reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa dando 3-bromometil-2-cloro-6-cianopiridina (55,8 mg, 40%).

Etapa 4:

Se obtuvo (S)-5-[(2-cloro-6-cianopiridin-3-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-
15 hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (25,1 mg, 20%) de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 176, usando (S)-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (78,7 mg, 0,314 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 3, y 3-bromometil-2-cloro-6-cianopiridina (56,0 mg, 0,242 mmol) obtenida en la etapa 3.

20

Etapa 5:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 177) (11,4 mg, 27%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[(2-cloro-6-cianopiridin-3-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona
25 (42,6 mg, 0,10 mmol) obtenida en la etapa 4.

ESI-EM: m/z 397, 399 [M + H]⁺.

Ejemplo 178

30 (S)-5-[[2-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-5-il]metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 178)

Etapa 1:

Se disolvió 6-bromo-3-piridincarboxaldehído (1,05 g, 5,64 mmol) en etanol (30 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se agitó a 0°C durante 10 minutos tras añadir borohidruro de sodio (213 mg, 5,64 mmol). Se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada a la mezcla, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo.

- 5 Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando (2-bromopiridin-5-il)metanol (874 mg, 82%).

Etapa 2:

- 10 Se obtuvo (S)-5-[(2-bromopiridin-5-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,792 g; 2 etapas; rendimiento del 53%) de la misma manera que en el ejemplo 2, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobenzenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,71 g, 3,56 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2, y (2-bromopiridin-5-
15 il)metanol (0,870 g, 4,63 mmol) obtenido en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 420, 422 [M + H]⁺.

Etapa 3:

- 20 Se obtuvo (S)-5-{[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-5-il]metil}-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (61,8 mg, 73%) de la misma manera que en el ejemplo 15, usando (S)-5-[(2-bromopiridin-5-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (86,6 mg, 0,206 mmol) obtenida en la etapa 2.

25

ESI-EM: m/z 409 [M + H]⁺.

Etapa 4:

- Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 178) (28,3 mg, 46%) de la misma
30 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-{[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-5-il]metil}-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (61,6 mg, 0,151 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 406 [M + H]⁺.

Ejemplo 179

(S)-5-{{2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 179)

5

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-{{2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (1,02 g, 78%) de la misma manera que en el ejemplo 40, usando (S)-5-{{2-(2-bromopiridin-5-il)metil}-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (1,05 g, 2,50 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 178, y 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (1,40 g, 7,52 mmol).

10

ESI-EM: m/z 526 [M + H]⁺.

15

Etapa 2:

Se obtuvo (S)-5-{{2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,480 g, 47%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-{{2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (1,02 g, 1,95 mmol) obtenida en la etapa 1.

20

ESI-EM: m/z 523 [M + H]⁺.

25

Etapa 3:

Se obtuvo (S)-9-etilamino-5-{{2-(piperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,338 g, 87%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 42, usando (S)-5-{{2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-5-il}metil}-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,480 g, 0,918 mmol) obtenida en la etapa 2.

30

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺.

Etapa 4:

Se obtuvo el compuesto del título (52,0 mg, 56%) de la misma manera que en el ejemplo 150, usando (S)-9-etilamino-5-[[2-(piperazin-1-il)piridin-5-il]metil]-
 5 1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (84,5 mg, 0,200 mmol) obtenida en la etapa 3.

ESI-EM: m/z 465 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm) : 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 3,39-3,86 (m,
 10 10H), 4,22-4,34 (m, 5H), 4,57 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (sa, 1H), 7,70 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 180

15 (S)-9-Etilamino-5-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il]metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 180)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 180) (52,0 mg, 79%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando (S)-9-etilamino-5-[[2-(piperazin-1-il)piridin-5-il]metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (63,4
 20 mg, 0,150 mmol) obtenida en la etapa 3 del ejemplo 179.

ESI-EM: m/z 437 [M + H]⁺. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,53 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 3,19-3,39-3,41 (m, 9H), 3,30 (s, 3H), 3,41-3,64 (m, 6H), 4,37 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 14,3 Hz,
 25 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (sa, 1H), 7,47 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 181

30 (S)-5-[[2-(2-Cloropiridin-5-il)piridin-5-il]metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 181)

Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-[[2-(2-cloropiridin-5-il)piridin-5-il]metil]-9-etilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (76,0 mg, 47%) de la misma

manera que en el ejemplo 22, usando (S)-5-[(2-bromopiridin-5-il)metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (150 mg, 0,357 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 178, y ácido 2-cloropiridin-5-borónico (112 mg, 0,714 mmol).

5

ESI-EM: m/z 452, 454 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 181) (58,5 mg, 78%) de la misma
10 manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-[[2-(2-cloropiridin-5-il)piridin-5-il]metil]-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (76,0 mg, 0,172 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-EM: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,58
15 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 4,69 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

20

Ejemplo 182

(S)-9-Etilamino-5-[[1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-il]metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 182)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 182) (49,7 mg, 48%) de la misma
25 manera que en la etapa 2 del ejemplo 32, usando compuesto 24 (83,6 mg, 0,243 mmol) obtenido en el ejemplo 24.

ESI-EM: m/z 423 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 183

(S)-9-Etilamino-5-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 183)

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 183) (40,5 mg, 67%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando compuesto 24 (54,0 mg, 0,157 mmol) obtenido en el ejemplo 24, y acetona (0,115 mmol, 1,57 mmol).

5 ESI-EM: m/z 387 [M + H]⁺.

Ejemplo 184

(S)-9-Etilamino-5-[[1-(furan-3-ilmetil)piperidin-4-il]metil]-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 184)

10 Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 184) (45,3 mg, 70%) de la misma manera que en el ejemplo 148, usando compuesto 24 (64,0 mg, 0,153 mmol) obtenido en el ejemplo 24, y 3-furaldehído (0,026 ml, 0,307 mol).

ESI-EM: m/z 425 [M + H]⁺.

15

Ejemplo 185

(S)-5-Ciclopentilmetil-9-propilamino-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 185)

20 Etapa 1:

Se obtuvo (S)-5-ciclopentilmetil-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (3,14 g, 92%) de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 2 y la etapa 2 del ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-4-{2-[(2-nitrobencenosulfonilamino)metil]pirrolidin-1-il}pirimidin-5-carboxilato de etilo (5,00 g, 10,4 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 2.

25

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto del título (compuesto 185) (114 mg, 52%) de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 1, usando (S)-5-ciclopentilmetil-9-metiltio-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,210 g, 0,630 mol) obtenida en la etapa 1, y n-propilamina (0,517 ml, 6,29 mmol).

30

ESI-EM: m/z 344 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,49-1,78 (m, 10H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,34-3,58 (m, 6H), 3,67-3,78 (m, 3H), 5,12 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H).

5 Ejemplo 186

(S)-5-Ciclopentilmetil-9-(2-fluoroetilamino)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (compuesto 186)

Se disolvió (S)-5-ciclopentilmetil-9-metil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (0,210 g, 0,630 mol) obtenida en la etapa 1 del
10 ejemplo 185 en THF (10 ml) y metanol (2 ml), y se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas tras añadir clorhidrato de 2-fluoroetilamina (0,627 g, 6,29 mmol) y trietilamina (0,873 ml, 6,29 mmol). Se diluyó la mezcla mediante adición de acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces se purificó
15 el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (compuesto 186) (94,3 mg, 43%).

ESI-EM: m/z 348 [M + H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,26-1,45 (m, 2H), 1,59-1,86 (m, 7H), 1,94 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 2H), 3,45-3,66 (m, 4H), 3,74-
20 3,90 (m, 5H), 4,66 (dt, J = 47,4, 5,1 Hz, 2H), 5,43 (sa, 1H), 8,85 (s, 1H).

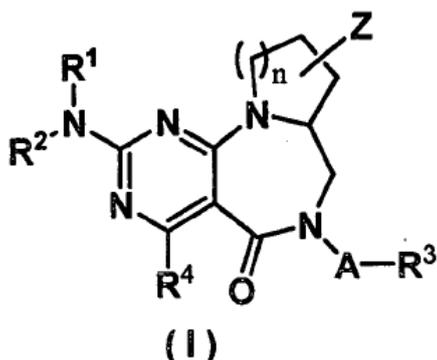
Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una afinidad por proteínas α2δ,
25 útil como agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, prurito y similares.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de pirimidodiazepinona representado por la fórmula general (I)

5 [Fórmula química 2]



[en la que n representa 1 ó 2,

10

Z representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido,

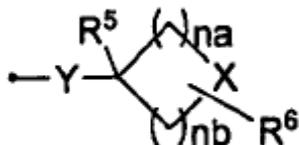
R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R¹ y R² se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para representar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido,

A representa un enlace, (CH₂)_m (en el que m representa un número entero de 1 a 4), fenileno opcionalmente sustituido, piridindiilo opcionalmente sustituido o C=O,

R³ representa un átomo de hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, N'-alcanoilhidrazinocarbonilo C₂₋₁₁, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o

25

[Fórmula química 3]



(en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, halógeno o alcoxilo C_{1-10} , R^6 representa un átomo de hidrógeno, oxo, dioxo, alcoxycarbonilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, aroílo opcionalmente sustituido o carbonilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno, Y representa un enlace, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y na y nb pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un número entero de 1 a 3), y

R^4 representa un átomo de hidrógeno, halógeno, alcoxilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, $NR^{10}R^{11}$ (en el que R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2. Derivado de pirimidodiazepinona según la reivindicación 1, en el que Z es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Derivado de pirimidodiazepinona según la reivindicación 1 ó 2, en el que n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

4. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

5. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, y R² es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

6. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es un enlace, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es CH₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es fenileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es piridindiilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

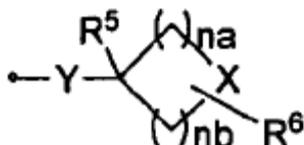
10. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ es arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

11. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ es

[Fórmula química 4]

30



(en la que R^5 , R^6 , X, Y, n_a y n_b tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

12. Derivado de pirimidodiazepinona según la reivindicación 11, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

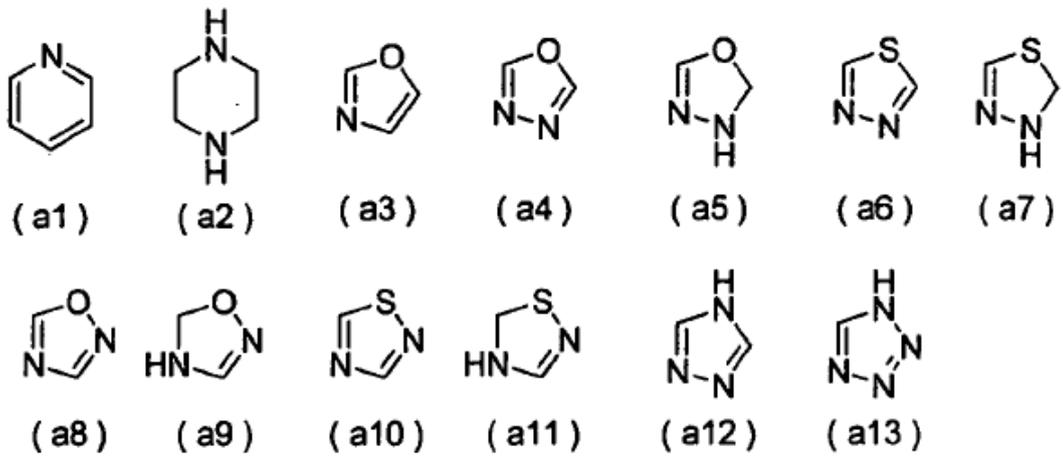
13. Derivado de pirimidodiazepinona según la reivindicación 11 ó 12, en el
10 que X es un átomo de nitrógeno, y n_a y n_b son 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que R^6 es arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15

15. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el
20 grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el
25 grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a1) a (a13)

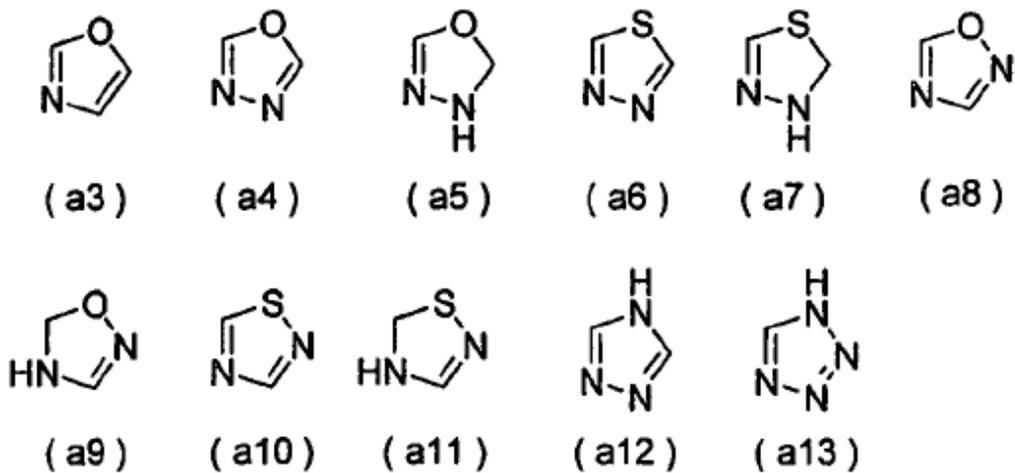
[Fórmula química 5]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 17. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a3) a (a13)

10 [Fórmula química 6]

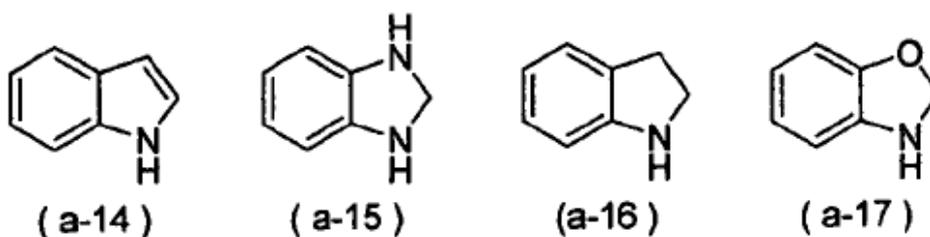


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Derivado de pirimidodiazepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico formado a partir de un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las fórmulas (a14) a (a17)

5

[Fórmula química 7]



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

15

20. Derivado de pirimidodiazepinona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$.

20 21. Derivado de pirimidodiazepinona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$ según la reivindicación 20, siendo la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ prurito.

25 22. Derivado de pirimidodiazepinona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$ según la reivindicación 20, siendo la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ dolor.

23. Uso de un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un ligando de proteína $\alpha_2\delta$.
- 5 24. Uso de un derivado de pirimidodiazepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades asociadas con proteína $\alpha_2\delta$.
- 10 25. Uso según la reivindicación 24, en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es prurito.
26. Uso según la reivindicación 24, en el que la enfermedad asociada con proteína $\alpha_2\delta$ es dolor.