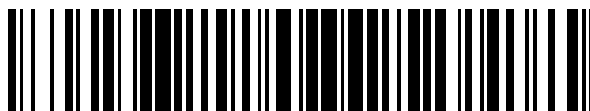


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 480 994**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2009 E 09726963 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2276767**

54 Título: **Compuestos de tipo benzopirano y benzoxepina inhibidores de PI3K y métodos de uso**

30 Prioridad:

31.03.2008 US 40827 P

02.10.2008 US 102220 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.07.2014

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (50.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990, US y

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHU, BING-YAN;

GOLDSMITH, PAUL;

BAYLISS, TRACY;

FOLKES, ADRIAN;

PEGG, NEIL;

DO, STEVEN;

GOLDSMITH, RICHARD;

HEFFRON, TIM;

KOLESNIKOV, ALEKSANDR;

STABEN, STEVEN;

OLIVERO, ALAN, G.;

SIU, MICHAEL y

SUTHERLIN, DANIEL, P.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 480 994 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tipo benzopirano y benzoxepina inhibidores de PI3K y métodos de uso

Campo de la invención

La invención está relacionada en general con compuestos con actividad anticancerígena y más específicamente con compuestos que inhiben la actividad PI3 quinasa. La invención también está relacionada con los métodos de uso de los compuestos para el diagnóstico o el tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.

Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (abreviado en lo sucesivo en la presente memoria como "PI") es uno de los numerosos fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años ha quedado claro que el PI desempeña un papel importante en la transducción de la señal intracelular. La señalización celular mediada por fosfoinositidas 3'-fosforiladas está implicada en una diversidad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización de los factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh *et al* (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidil inositol 3 quinasa (también citada como PI 3-quinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y con tirosina quinasas receptoras del factor de crecimiento que fosforilan al fosfatidil inositol (PI) y a sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxi del anillo de inositol (Panayotou *et al* (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

Las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) son quinasas de lípidos que fosforilan lípidos en el resto 3-hidroxi de un anillo de inositol (Whitman *et al* (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3s) generados por las PI3-quinasas actúan como segundos mensajeros que reclutan a quinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo las regiones de homología de plectrina (PH)), tales como Akt y la quinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a los PIP3 de la membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo en contacto a Akt con PDK1, que es la responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumores PTEN, defosforila a PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de numerosos procesos celulares incluyendo la regulación del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y la motilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la inflamación inmune (Vivanco *et al* (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips *et al* (1998) Cancer 83:41).

La principal isoforma de la PI3 quinasa en cáncer es la PI3 quinasa de Clase I, p110 α (alfa) (documentos US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares y en enfermedades inflamatorias inmunes (Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel *et al* (2004) Actas de la 95^o reunión anual de la American Association of Cancer Research (Resumen LB-247), 27-31 de marzo, Orlando, Florida, E.E.U.U.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

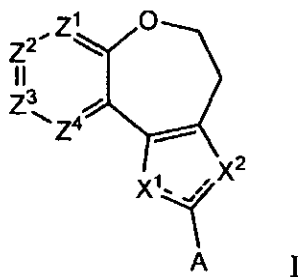
La ruta de PI3-quinasa/Akt/PTEN es una diana muy atractiva para el desarrollo de fármacos para el cáncer, dado que se espera que tales agentes inhiban la proliferación, reviertan la represión de la apoptosis y venzan la resistencia frente a agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se ha informado de inhibidores de la PI3 quinasa (Yaguchi *et al* (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; documentos US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/040279; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070), incluyendo la actividad de unión a p110 alfa (US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740).

Sumario de la invención

La invención está relacionada en general con compuestos de benzoxepina de Fórmula I con actividad anticancerígena, y más específicamente con actividad inhibidora de la PI3 quinasa. Determinados trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la PI3 quinasa, por ejemplo por medio de mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes oncológicos humanos.

La invención también está relacionada con métodos de uso de los compuestos de benzoxepina de Fórmula I, para el diagnóstico o el tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamíferos, organismos o afecciones patológicas asociadas.

Los compuestos de Fórmula I incluyen:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómetos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes son tal y como se definen en la presente memoria.

- 5 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzoxepina de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto la PI3 quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de Fórmula I.

- 10 Otro aspecto de la invención proporciona métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulado por PI3 quinasa, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, cáncer.

- 15 Otro aspecto de la invención proporciona métodos para la prevención o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, solo o en combinación con uno o más de los compuestos adicionales que tienen propiedades anti hiperproliferativas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para utilizar un compuesto de esta invención para tratar una afección o enfermedad hiperproliferativa modulada por la PI3 quinasa en un mamífero.

- 20 Un aspecto adicional de la invención es la uso de un compuesto de esta invención para el tratamiento del cáncer modulado por la PI3 quinasa en un mamífero.

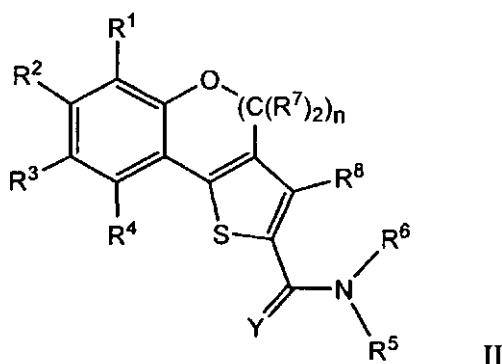
Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de Fórmula I, un recipiente, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.

- 25 Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de un compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención incluye intermediarios novedosos útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I.

La invención también está relacionada con métodos de uso de los compuestos de benzopirano y de benzoxepina de Fórmula II para el tratamiento y el diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas.

- 30 Los compuestos de Fórmula II incluyen:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los diversos sustituyentes son como se definen en el presente documento.

5 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzoxepina de Fórmula II y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica además puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para inhibir la actividad PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto la PI3 quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de Fórmula II.

10 Otro aspecto de la invención proporciona métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulado por las PI3 quinasas, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, cáncer.

15 Otro aspecto de la invención proporciona métodos de prevención o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anti hiperproliferativas.

Otro aspecto de la invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de Fórmula II.

Otro aspecto de la invención incluye intermediarios novedosos útiles para la preparación de compuestos de Fórmula II.

20 Se establecerán ventajas adicionales y características novedosas de esta invención en parte en la siguiente descripción, y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar o alcanzar por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve Descripción de los dibujos

25 La Figura 1 muestra una ruta general ejemplar para compuestos de 10-piridooxepina.

La Figura 2 muestra una ruta sintética ejemplar para los compuestos de 9-piridooxepina **315** y **316**.

La Figura 3 muestra el cambio de volumen medio de los tumores a lo largo del tiempo en ratones desnudos Taconic con xenotrasplantes de células de tumor de mama MDA-MB-361.1, dosificados a diario durante 21 días con: Vehículo MCT (metilcelulosa al 0,5 % /Tween 80 al 0,2 %); Compuesto **223** 50 mg/kg; y Compuesto **223** 100 mg/kg.

30 La Figura 4 muestra el cambio de volumen medio de los tumores a lo largo del tiempo en ratones desnudos Taconic con xenotrasplantes de células de tumor de mama MDA-MB-361.1 dosificados a diario durante 21 días con: Vehículo MCT (metilcelulosa al 0,5 % /Tween 80 al 0,2 %); Compuesto **328** 25 mg/kg; Compuesto **328** 25 mg/kg; y 100 mg/kg de Compuesto **328**.

35 La Figura 5 muestra el cambio de volumen medio de los tumores a lo largo del tiempo en ratones desnudos Taconic con xenotrasplantes de células de tumor de mama MDA-MB-361.1 dosificados a diario durante 21 días con: Vehículo MCT (metilcelulosa al 0,5 % /Tween 80 al 0,2 %); Compuesto **345** 12.5 mg/kg; Compuesto **345** 25 mg/kg; y Compuesto **345** 50 mg/kg.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

40 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de forma alguna a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los incorporados bibliografía, patentes y materiales similares difiera o contradiga la presen solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud será la determinante.

Definiciones

50 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. En otra realización, un radical alquilo es de uno a ocho átomos de

carbono (C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquilenilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilenilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. En otra realización, un radical alquilenilo es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describe en el presente documento. e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o como alternativa u orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o como alternativa u orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alilo (-CH₂CH=CH-) y similares.

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH) y similares.

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH₂C≡C-) y similares.

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los anillos carbocíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de carbono pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

"Arileno" se refiere a un radical aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenileno), bencenos sustituidos,

naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

Las expresiones "heterociclo," "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos de anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno u oxígeno, fósforo y azufre, siendo el resto de los átomos C, donde uno o más átomos del anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular, Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta hoy), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino o xetanilo, tietanilo, homopiperidinilo u oxepanilo, tiepanilo u oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizino y N-piridilureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de 5, 6 o 7 miembros de anillo, e incluye sistemas de anillo condensados (al menos uno de los mismos es aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo u oxadiazolilo u oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo u oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados con carbono (unidos a carbono) o nitrógeno (unidos a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heteroarilos o heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol o P-carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como al profiláctico o las medidas preventivas, en las que el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de los síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que están necesitados de tratamiento incluyen a los que ya tienen la afección o trastorno así como a los que son propensos a tener la afección o trastorno o en los que la afección o trastorno tiene que prevenirse.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad

terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar o preferentemente detener) las metástasis tumorales; inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia oncológica, la eficacia se puede medir, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TPE) y/o determinando tasa de respuesta (TR).

El término "cáncer" se refiere a o describe la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular desregulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Más particularmente los ejemplos de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células epiteliales escamosas), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar escamoso, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer renal o de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peneano, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente de su mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales venenosos para el huso, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de las quinasas. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos utilizados en "terapia dirigida" y en quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS N° 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS N° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS N° 15663-27-1), carboplatino (CAS N° 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS N° 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SUI 1248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifamib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones de nanopartículas modificadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metil melaminas incluyendo altretamina, trietilén melamina, trietilén fosforamida, trietilén tiosfosforamida y trimetil melamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma II, caliqueamicina omega II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarcinostatín y cromóforos antibióticos de enediina cromoproteicos relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato;

análogos de purinas tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; potenciadores del ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etil hidracida; procarbina; polisacárido complejo PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclora trietilamina; tricotecenos (especialmente tóxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LYI 17018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido citosina 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de las proteína quinasas tales como los inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de quinasas de lípidos; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes de rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersén (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como las vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL- 2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de fármaco y anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

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

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo, de un compuesto especificado o de sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina que son conocidas en este campo y sus actividades pueden determinarse empleando ensayos tales como los que se describen en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones que se suelen incluir en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información relacionada con las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias que conciernen a la uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen

especular, mientras que, el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una composición química idéntica, pero que difieren en cuanto a la disposición de los átomos o de los grupos en el espacio.

- 5 “Diastereoisómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución tales como la electroforesis y la cromatografía.

- 10 “Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno del otro.

- 15 Las definiciones de estereoquímica y los convenios que se usan en la presente memoria generalmente siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales asimétricos, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se desea que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen pero sin limitación, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Existen numerosos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en un plano. En la descripción de compuestos ópticamente activos, los prefijos D y L, o R y S, se emplean para denotar la configuración absoluta de la moléculas con respecto a sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano para el compuesto, donde (-) o l significan que el compuesto es levógiro. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos exceptuando que son imágenes especulares el uno del otro. Un estereoisómero específico puede citarse también como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Se cita una mezcla de 50:50 de enantiómeros como una mezcla racémica o racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. La expresión “mezcla racémica” y el término “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de 2 especies enantioméricas que carece de actividad óptica.

- 25 El término “tautómero” o la expresión “forma tautomérica” se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

- 30 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples iones conjugados. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

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

- 50 Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por medio de cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalino térreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, de amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

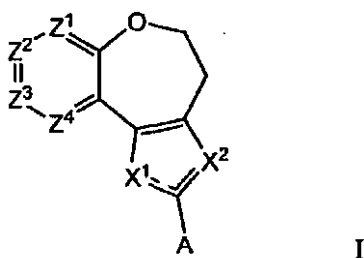
La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser químicamente y/o toxicológicamente compatible, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etil acetato, ácido acético y etanolamina.

Las expresiones "compuesto de esta invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen compuestos de Fórmulas I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Compuestos de Benzoxepina

La presente invención proporciona compuestos de benzoxepina, y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por PI3 quinasas. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

15 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Z^1 es CR^1 o N;

Z^2 es CR^2 o N;

Z^3 es CR^3 o N;

Z^4 es CR^4 o N;

20 donde (i) X^1 es N y X^2 es S, (ii) X^1 es S y X^2 es N, (iii) X^1 es CR^7 y X^2 es S o (iv) X^1 es S y X^2 es CR^7 ;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹⁰-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C=CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, heteroarilo, fenilo y alquileo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;

A se selecciona entre -C(=O)NR⁵R⁶, heterociclilo C₂-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ en los que el heterociclilo C₂-C₂₀ y el heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CN, alquilo C₁-C₁₂, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, triazolimetilo, bencilo y fenilo, donde el alquilo, alquileo, bencilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)carboxamida, -CH₂(1H-1,2,4-triazol-5-ilo), 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;

R^5 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂ o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

R^6 se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,

-CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰ (alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³, -CH=CHR¹³ y -C(=O)NR¹⁰R¹¹;

5 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o S-dioxotiomorfolin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

10 R⁷ se selecciona entre H y F;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alquileo C₁-C₁₂-heterociclilo C₂-C₂₀, alquileo C₁-C₁₂-arilo C₆-C₂₀, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀, en donde alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 2-oxopirrolidin-1-ilo, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

15 o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH u oxo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃; y

20 R¹³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂ y -S(O)₂CH₃.

Además, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que:

25 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰, -CH₂NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰ (alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰ (alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰ (alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹² (alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹² (alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹² (alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C=CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, heteroarilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo y donde el alquileo está

30 opcionalmente sustituido con uno o más F;

35 A se selecciona entre -C(O)NR⁵R⁶ y heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, isopropilo, isobutilo, bencilo y fenilo, en donde bencilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;

40 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

45 R⁶ se selecciona entre carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³, -CH=CHR¹³ y -C(O)NR¹⁰R¹¹;

50 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

R⁷ se selecciona entre H y F;

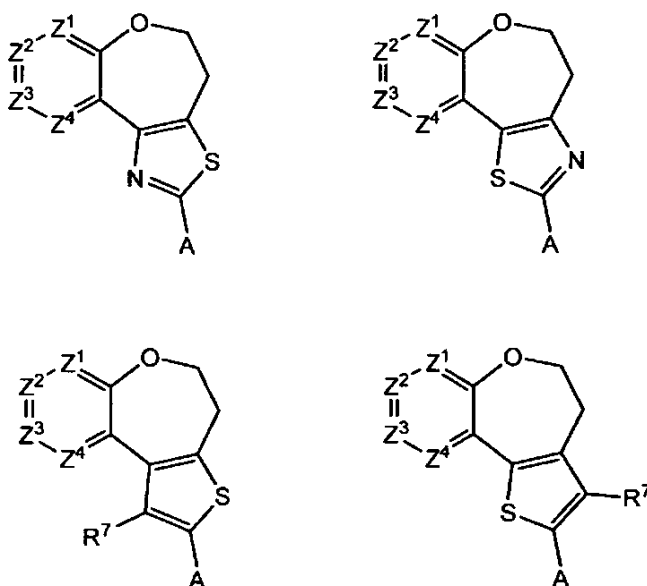
55 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,

carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀, en los que alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C₂-C₂₀ u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃; y

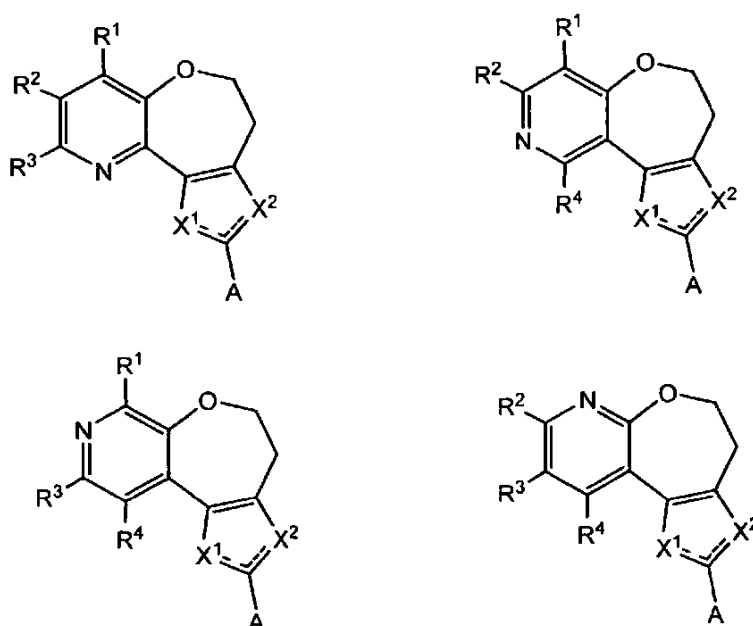
R¹³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H₅, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂ y -S(O)₂CH₃.

Las realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen las estructuras:

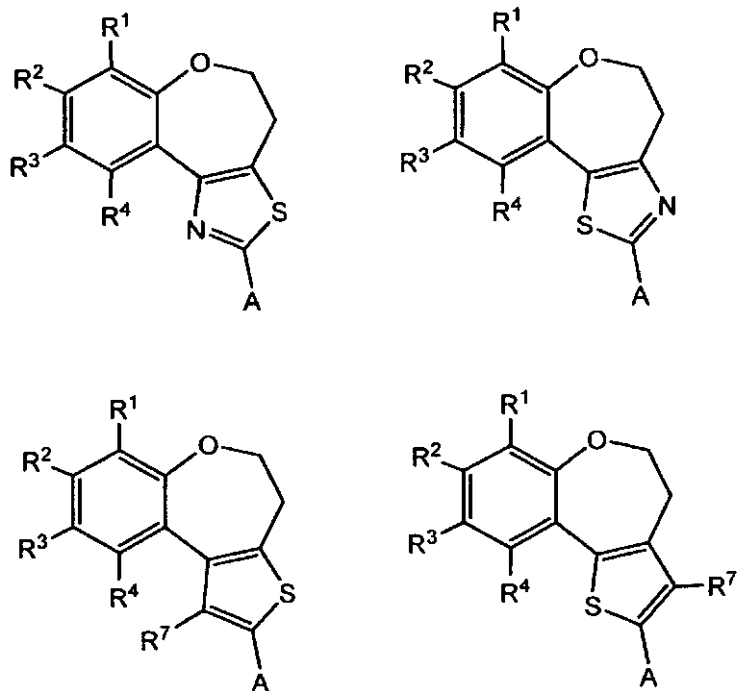


En una realización, cada uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴ es un carbono sustituido (CR¹, CR², CR³, CR⁴). En otra realización, tres de Z¹, Z², Z³, Z⁴ son carbono sustituido y uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴ es N. Típicamente, al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴ son carbono sustituido, es decir, no todos los Z¹, Z², Z³, Z⁴ son N.

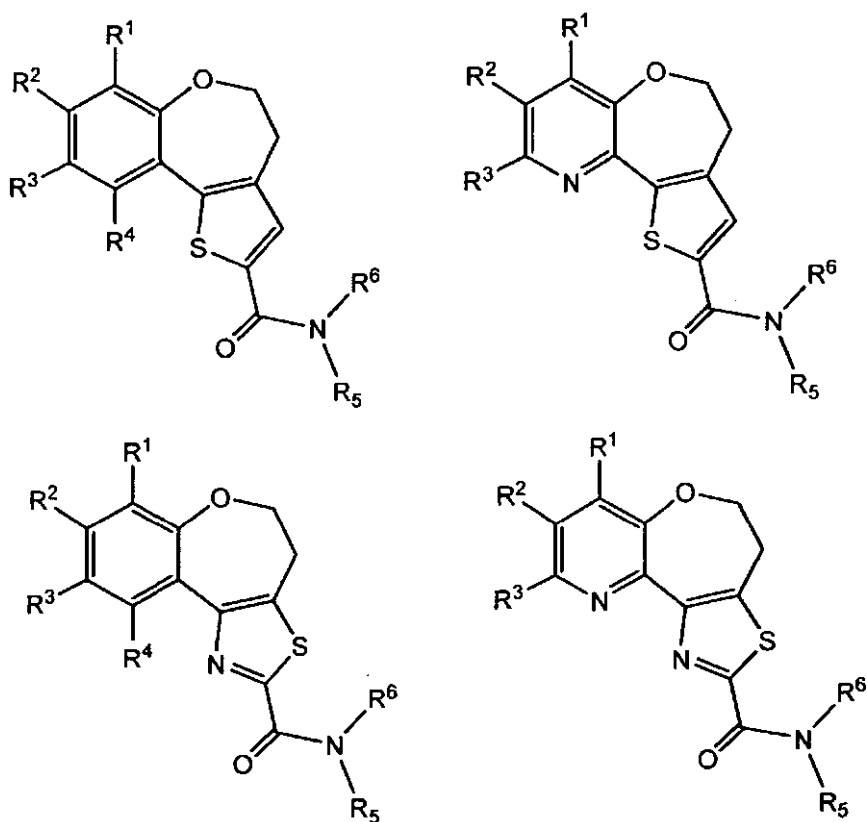
Las realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen las estructuras:



Las realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen las estructuras:



Las realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen las estructuras:



5 en las que cada uno de R¹, R³ y R⁴ es H; y

R² se selecciona entre F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰-CH₂NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(O)NR¹⁰R¹¹,

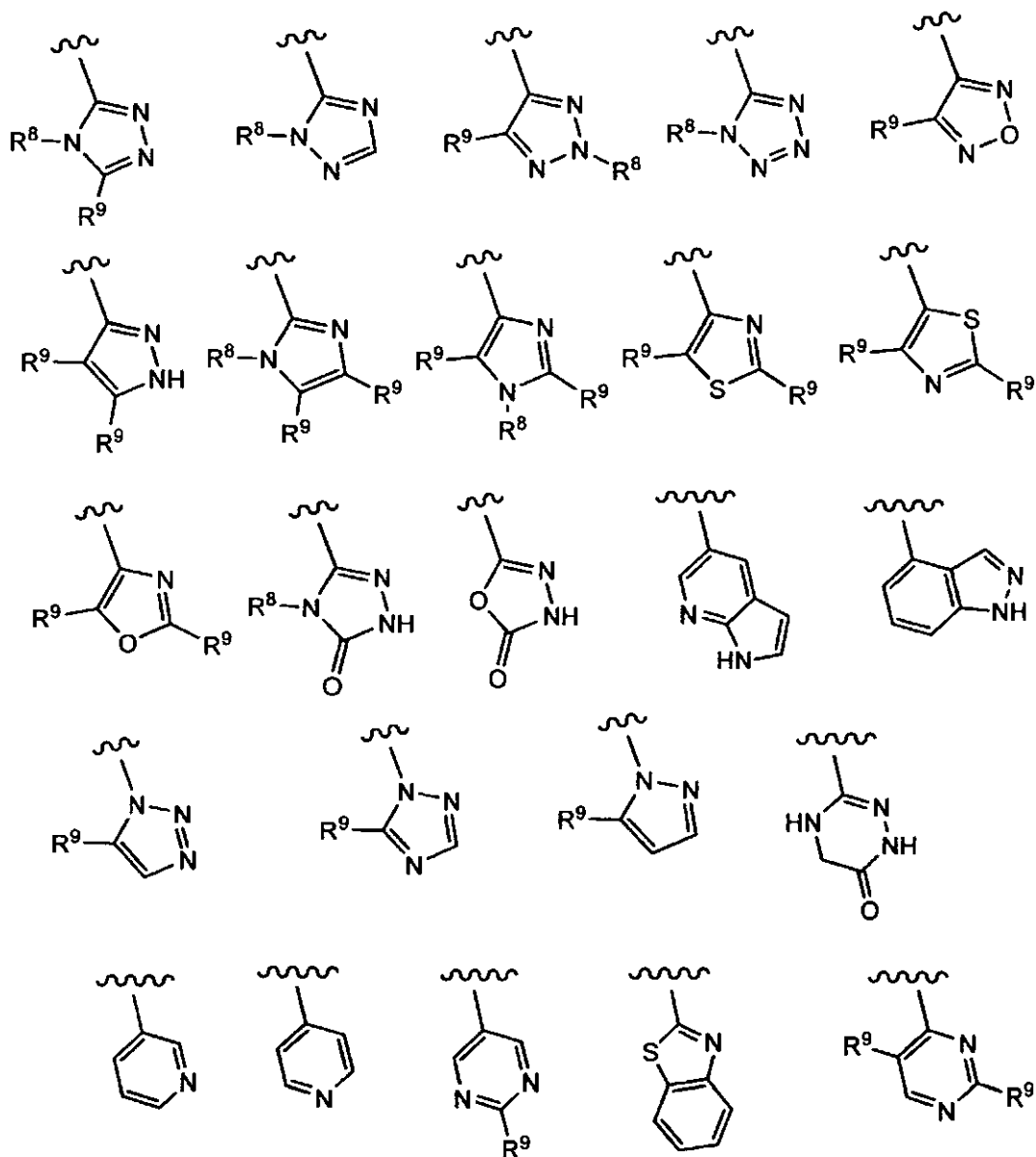
-NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(O)NR¹⁰R¹¹, -C=CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, heteroarilo, fenilo y alquileo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃; -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo.

5 Las realizaciones ejemplares incluyen en las que R⁵ es CH₃.

Las realizaciones ejemplares incluyen las que R⁶ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³ y -CH=CHR¹³.

10 Las realizaciones ejemplares incluyen aquellas en las que A es un heteroarilo C₁-C₂₀ seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo u oxazolilo u oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, furanilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona, tetrazolilo; pirrolo[2,3-b]piridinilo, indazolilo, 3,4-dihidroquinolinilo y benzo[d]tiazol.

15 Las realizaciones ejemplares incluyen aquellas en las que A se selecciona entre las estructuras de heteroarilo:

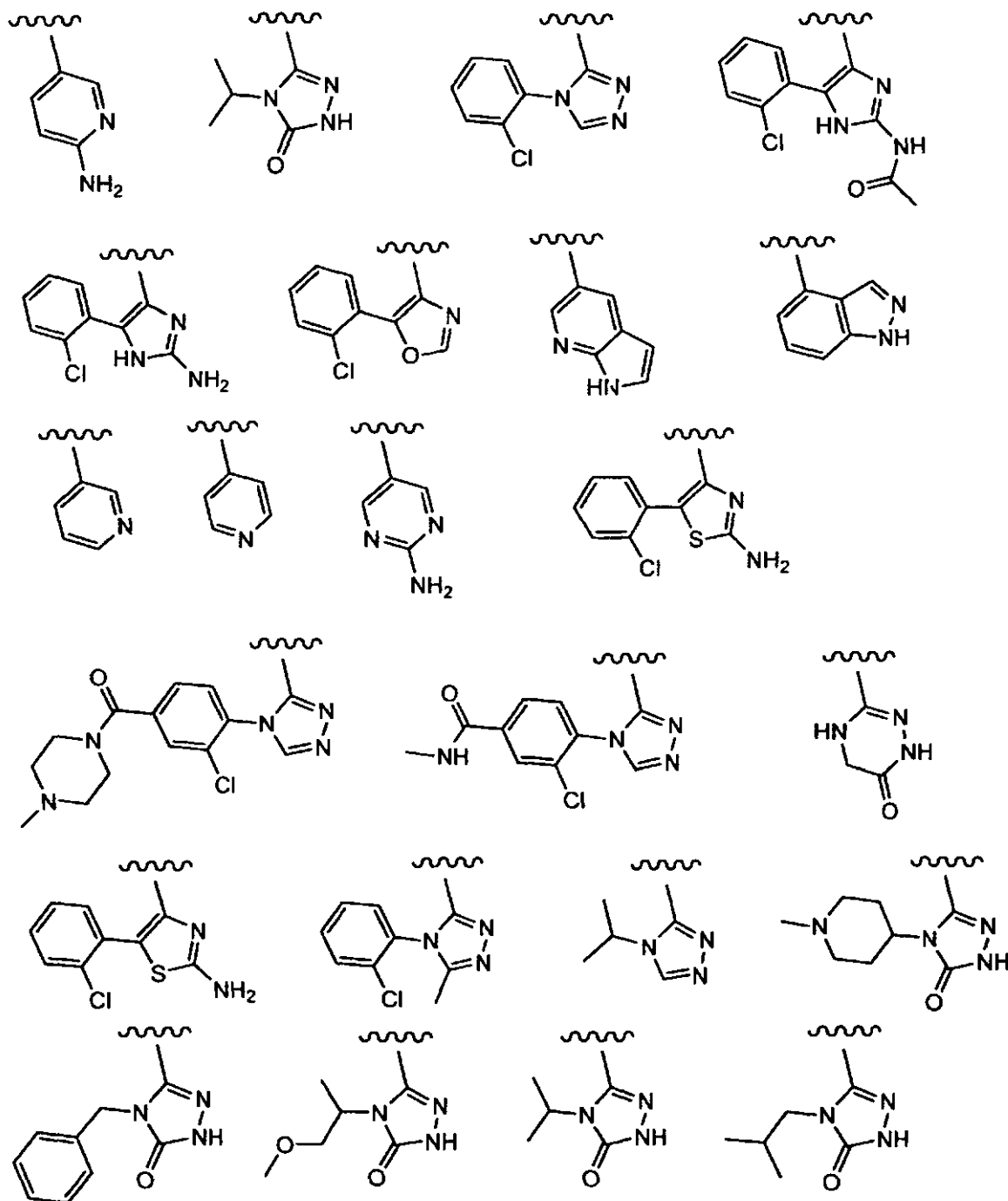


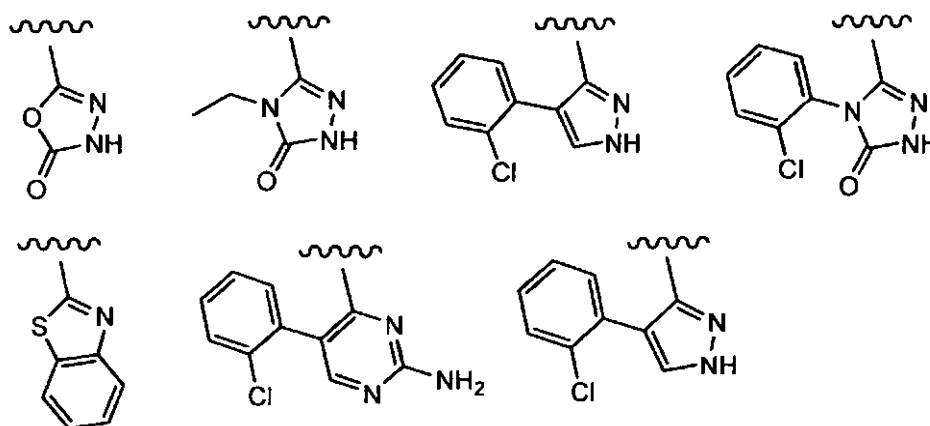
en las que R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃,

-CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, isopropilo, isobutilo, bencilo y fenilo, en donde el bencilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo.

5

Las realizaciones ejemplares incluyen aquellas en las que A se selecciona entre las estructuras de heteroarilo:

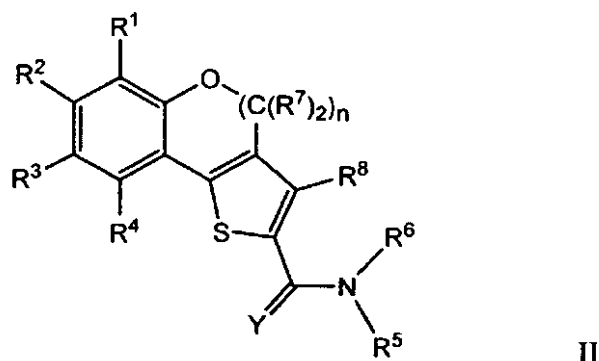




en donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

Compuestos de benzopirano y benzoxepina

- 5 La presente invención proporciona compuestos de benzopirano y benzoxepina y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por quinasas de PI3. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II),



II

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

- 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰-CH₂NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(O)OR¹⁰NR¹²C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C≡CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, el heteroarilo, el bencilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -C(=O)CH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃; -NH₂, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;
- 15 R^5 se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
- 20 R^6 se selecciona entre C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³, -CH=CHR¹³ y -C(=O)NR¹⁰R¹¹;
- 25 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
- 30 cada R^7 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₃, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃; o ambos R^7 son juntos =O;

R⁸ se selecciona entre H y F;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀, en donde alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C₂-C₂₀ u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;

R¹³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂ y -S(O)₂CH₃;

n es 1 o 2; e

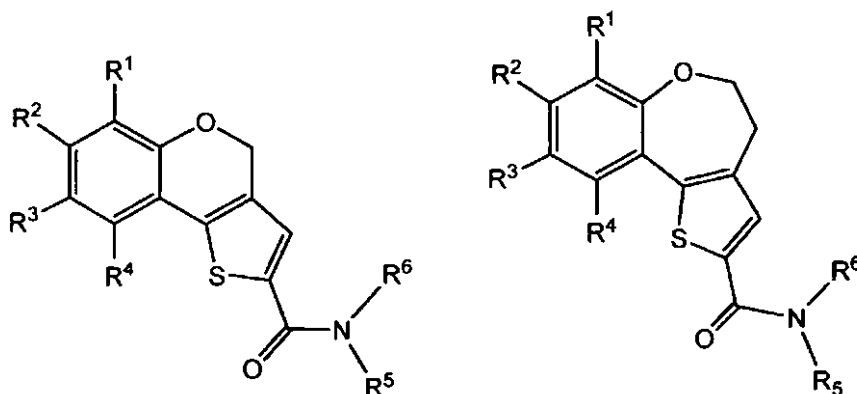
Y es O, S, N-NR¹⁰R¹¹;

con las condiciones:

cuando n es 1, Y es O y R¹, R², R³, R⁷, R⁸ son cada uno H, entonces R⁴ no es H ni CH₃; y

cuando n es 1, los dos R⁷ no son juntos =O.

Las realizaciones ejemplares incluyen cuando el compuesto de Fórmula II tiene las estructuras:



Las realizaciones ejemplares incluyen en las que R⁵ es CH₃.

Las realizaciones ejemplares incluyen las que R⁶ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³ y -CH=CHR¹³.

Preparación de compuestos de la Fórmula I

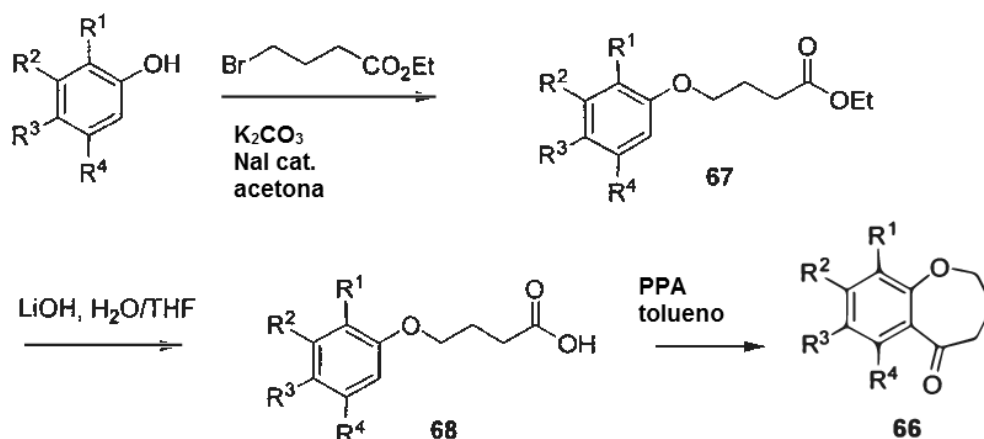
Pueden sintetizarse compuestos de benzoxepina de la Fórmula I por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los que se conocen bien en las artes químicas, especialmente con la descripción incluida en el presente documento. Los materiales de partida por lo general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o bien se preparan con facilidad utilizando métodos bien conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, prepararse con los métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo sus suplementos (también disponibles en la base de datos en línea de Beilstein).

En determinadas realizaciones, pueden prepararse fácilmente compuestos de Fórmula I usando procedimientos bien conocidos para preparar compuestos de benzoxepina (Sekhar et al (1989) *Sulfur Letters* 9(6):271-277; Katsura et al (2000) *J. Med. Chem.* 43:3315-3321; Rueeger et al (2004) *Biorganic & Med. Chem. Letters* 14:2451-2457; Reiter et al (2007) *Biorganic & Med. Chem. Letters* 17:5447-5454; Banaszak et al (2006) *Tetrahedron Letters* 47:6235-6238;) y otros heterociclos, que se describen en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990).

Pueden prepararse compuestos de la Fórmula I individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos de la Fórmula mediante un enfoque combinatorio "dividir y mezclar" o por múltiples síntesis paralelas usando química de fase de solución o de fase sólida, por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprenden al menos 2 compuestos o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

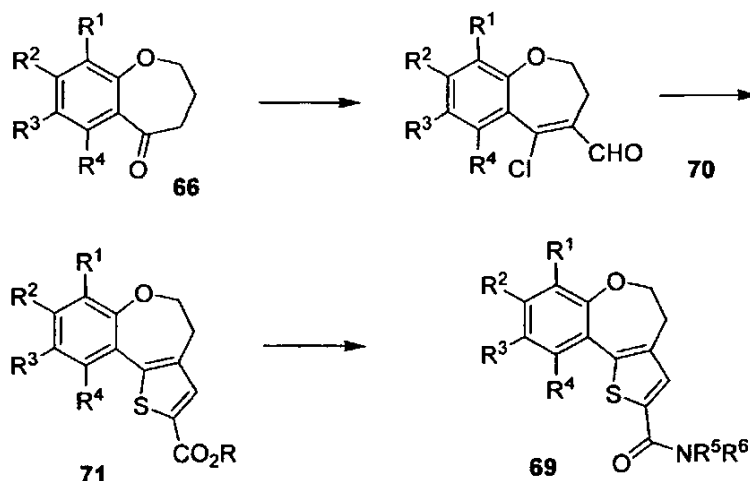
A fines ilustrativos, Los Esquemas 1-8 muestran métodos generales que pueden aplicarse para la preparación de compuestos de la Fórmula I, así como intermedios clave. Las secciones de Procedimientos Generales y Ejemplos contienen una descripción más detallada de etapas de reacción individuales. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque ciertos materiales de partida y rutas se representan en los Esquemas, Procedimientos Generales y Ejemplos u otros materiales de partida similares y rutas pueden sustituirse para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

En la preparación de compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de protección. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determinará fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, Tercera Ed., 1999.



Esquema 1

El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de intermedios de 3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona **66** por O-alkilación de un compuesto fenólico con 4-bromobutanoato de etilo para dar un intermedio de 4-fenoxibutanoato de etilo **67**, seguido de saponificación en el ácido carboxílico **68** y cristalización intramolecular en condiciones ácidas.

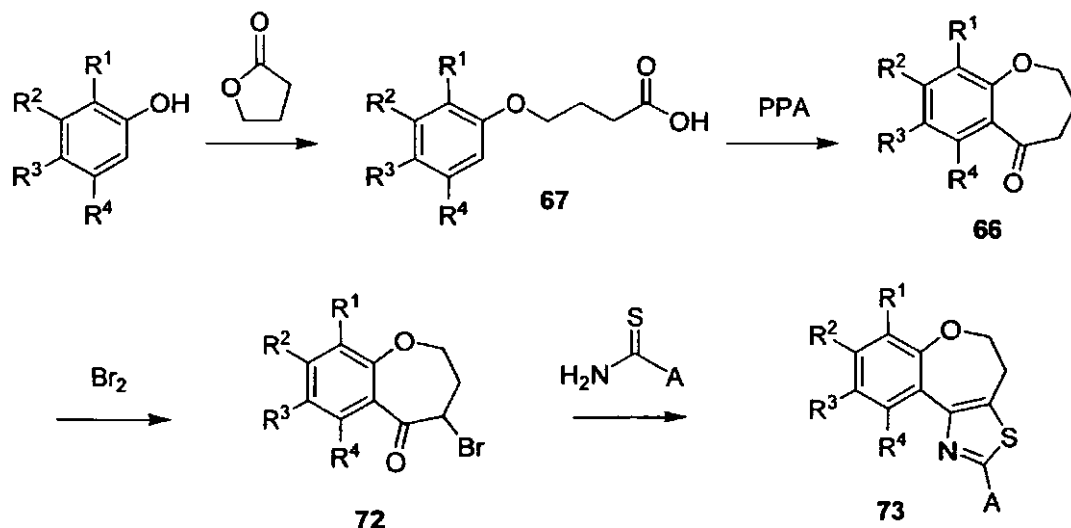


Esquema 2

El Esquema 2 muestra un método de preparación general de intermedios de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida N,N-disustituídos **69**. Se formilan intermedios de 3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona **66** con oxicloruro de fósforo y dimetilformamida (DMF) para dar el intermedio de 5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin-4-carbaldehído **70**. La ciclación de **70** con un éster mercapto acetato ($\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ donde R es alquilo o arilo) en carbonato potásico y DMF da el intermedio de éster de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato **71**. La saponificación de **71** con hidróxido de litio en THF da el ácido (R = H) que se trata con cloruro de tionilo a reflujo, seguido de una amina secundaria (HNR^5R^6), tal como N-metil-2-cloroanilina, con una cantidad catalítica de DMAP (4,4-dimetilaminopiridina), trietilamina y diclorometano para dar los intermedios de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **69**. Alternativamente, el ácido se trata con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF para generar el cloruro de ácido, seguido de reacción con la amina y carbonato potásico en acetonitrilo para dar amidas tales como **69**. Cuando uno de R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es bromo, el bromo de **69** o de otro intermedio, tal como **66**, **70**, **71**, puede desplazarse mediante: (i) aminación carbonilativa para dar la amida ($-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$), (ii) formilación ($-\text{CHO}$), seguido de aminación reductora a $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, (iii) Acoplamiento de Suzuki con arilo o heteroarilo, (iv) Acoplamiento de Sonogoshira para dar alquínilo ($-\text{C}\equiv\text{CR}^{10}$) o (v) aminación ($-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$).

Puede usarse una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki para formar compuestos en los que R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es arilo o heteroarilo. El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un arilaldehído, con un ácido borónico o ésteres boronato, tales como pinacolato. Pueden utilizarse catalizadores de Pd(II) y Pd(O) de baja valencia, incluyendo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$, CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)_2]$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furilo})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furilo})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ y catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (patente US 2004/0254066).

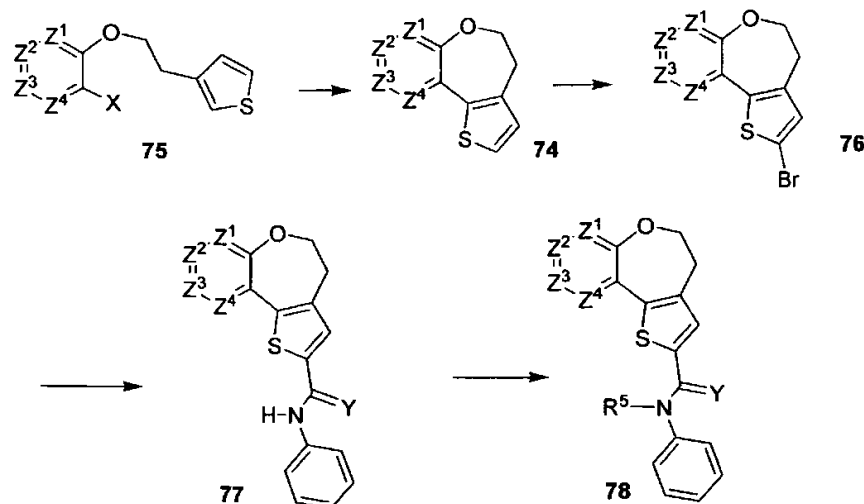
Puede usarse una diversidad de limpiadores de paladio que pueden usarse para retirar paladio después de la etapa de acoplamiento de Suzuki. Las realizaciones ejemplares de limpiadores de paladio incluyen FLORISIL® y SILIABOND® tiourea. Otros limpiadores de paladio incluyen gel sílice, vidrio de poro controlado (TosoHaas) y poliestireno poco reticulado derivatizado QuadraPure™ AEA, QuadraPure™ IMD AZ, QuadraPure™ MP A, QuadraPure™ TU (Reaxa Ltd., Sigma-Aldrich Chemical Co.).



30

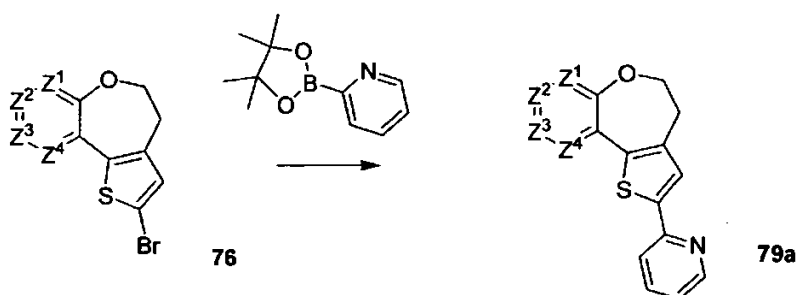
Esquema 3

El Esquema 3 muestra un método de preparación general de benzoxepin tiazoles **73**. La bromación de ceto benzoxepina (3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona) **66** forma los intermedios de 2-bromo ceto benzoxepina **72**. La ciclación con tioamidas forma **73** (Rueeger y col. (2004) Bioorganic & Med. Chem. Letters 14:2451-2457; US 2005/0277630; WO 2001/064675; US 6222040; US 6225330; US 5314889).



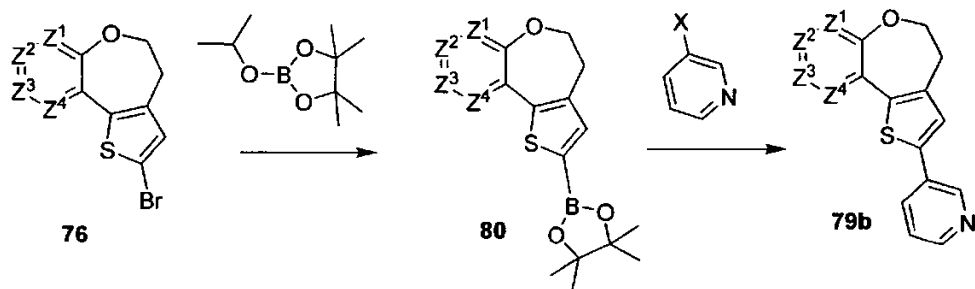
Esquema 4

El Esquema 4 muestra un método de preparación general de amidas de benzoxepin tiofeno **78**. La ciclación del intermedio de 3-(2-(2-halofenoxi)etil)tiofeno **75** (X = Br, I, Cl) en condiciones de catálisis de paladio (véase el Ejemplo 8) produce los intermedios de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **74**. La bromación de la posición 2 da intermedios de 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **76** que pueden hacerse reaccionar con reactivos de isocianato de arilo (Ar-NCO) o isotiocianato de arilo (Ar-NCS) para dar intermedios de N-fenil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **77** (Y = O, S). El grupo N-H de **77** puede alquilarse selectivamente para dar **78**.



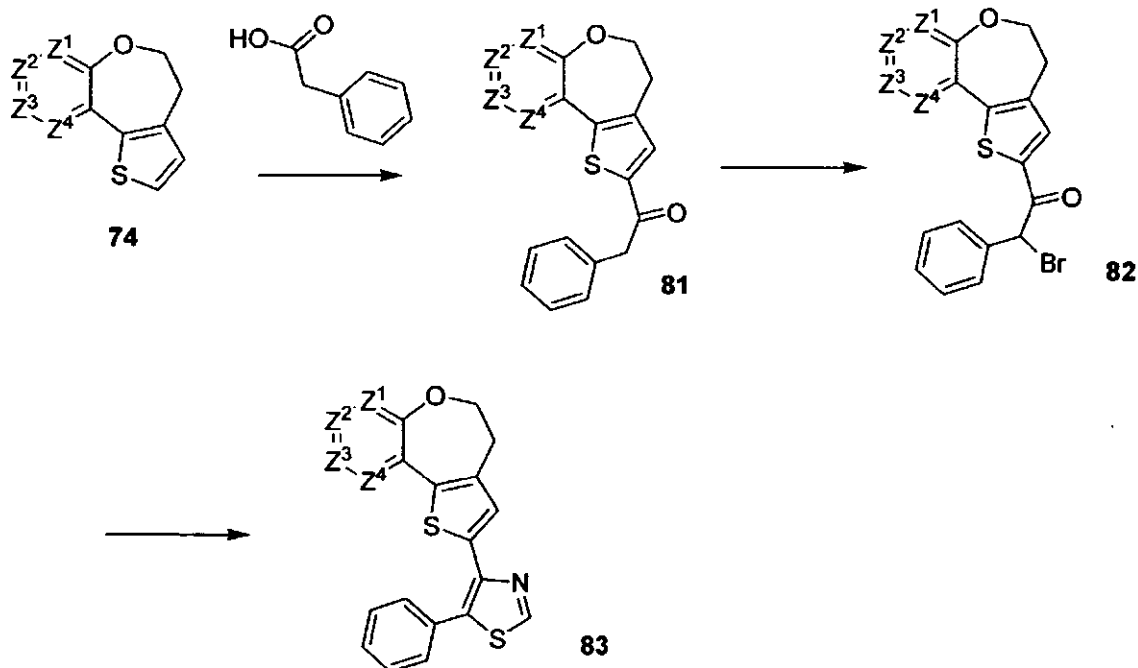
Esquema 5

El Esquema 5 muestra un método general de acoplamiento de Suzuki de un intermedio de 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **76** con un reactivo de boronato de heterociclilo, tal como 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para dar la 2-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina **79a**.



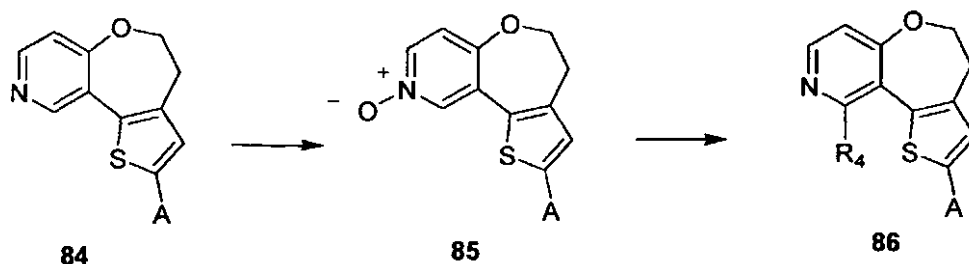
Esquema 6

El Esquema 6 muestra un método general de formación de un compuesto de boronato de tiofenil benzoxepina **80** por reacción del intermedio de 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **76** con un reactivo de boronato de heterociclilo, tal como 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El boronato **80** se somete a acoplamiento de Suzuki con un reactivo de haluro de heterociclilo, tal como 3-yodopiridina para dar 3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina **79b**.



Esquema 7

El Esquema 7 muestra un método general para la sustitución en la posición 2 de los intermedios de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **74** por acilación con un ácido carboxílico, tal como ácido 2-fenilacético para dar el intermedio de 1-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-feniletanona **81**. La bromación da el intermedio de 2-bromo-1-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-feniletanona **82**. La ciclación con un compuesto de tioamida da el 4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-feniltiazol **83**.



Esquema 8

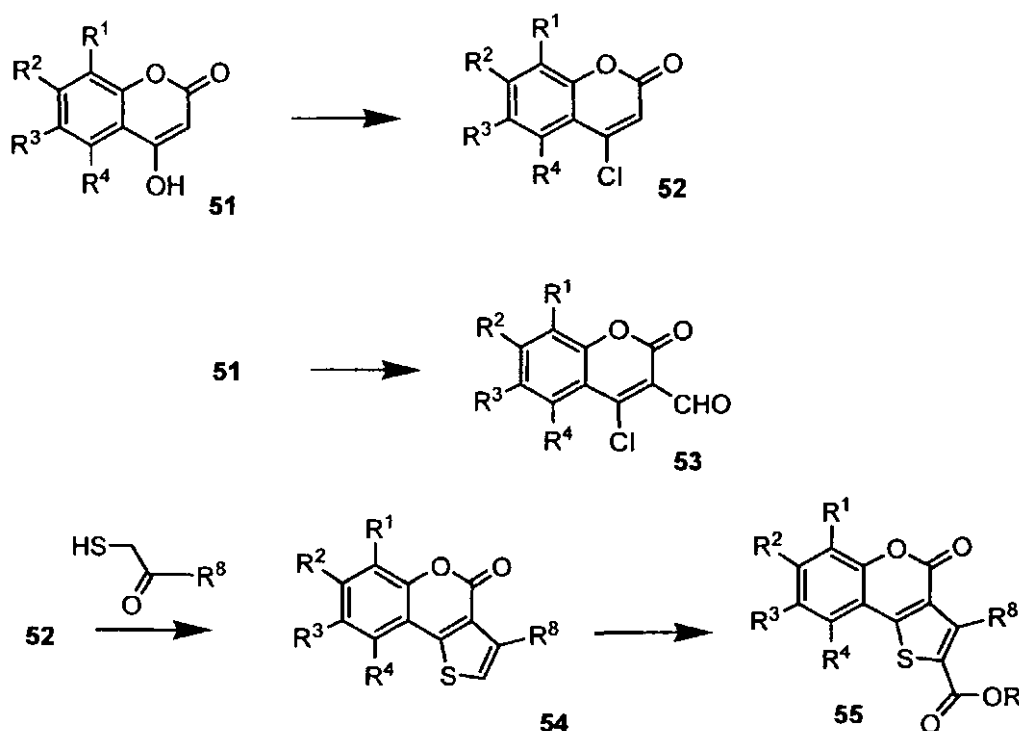
El esquema 8 muestra un método general para la alquilación regioespecífica de oxidación de los intermedios de 4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-ilo **84** para formar el N-óxido **85** y la alquilación para dar el 4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-ilo 10-sustituido **86**.

5 Preparación de compuestos de la Fórmula II

En determinadas realizaciones, pueden prepararse fácilmente compuestos de Fórmula II usando procedimientos bien conocidos para preparar compuestos de benzopirano y benzoxepina (Sekhar et al (1989) Sulfur Letters 9(6):271-277; Navarro et al (2001) Heterocycles 55(12):2369-2386; Majumdar et al (2004) Monatshefte für Chemie 135(8):1001-1007; Potts et al (1986) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 7:561-3) y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, Volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990).

A fines ilustrativos, Los Esquemas 1bp-5bp muestran métodos generales que pueden aplicarse para la preparación de compuestos de benzopirano de la Fórmula I, así como intermedios clave. Las secciones de Procedimientos Generales y Ejemplos contienen una descripción más detallada de etapas de reacción individuales. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque ciertos materiales de partida y rutas se representan en los Esquemas, Procedimientos Generales y Ejemplos u otros materiales de partida similares y rutas pueden sustituirse para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

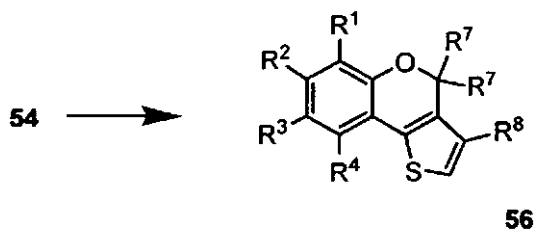
En la preparación de compuestos de Fórmula II, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de protección. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determinará fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, Tercera Ed., 1999.



30 Esquema 1bp

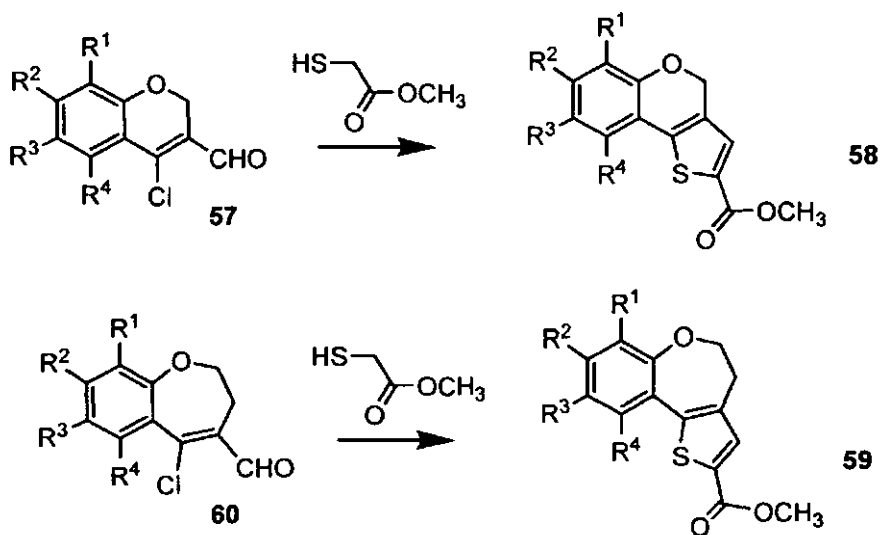
El Esquema 1bp muestra un método general para la preparación de intermedios de 4-cloro-2H-cromen-2-ona **52bp** y 4-cloro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbaldehído **53bp** a partir de compuestos de 4-hidroxi-2H-cromen-2-ona **51bp** (Navarro et al (2001) Heterocycles 55(12):2369-2386). El intermedio **52bp** puede acilarse con compuestos de mercapto acetilo

para dar los intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromen-4-ona 3-sustituídos **54bp**. La desprotonación y acilación de la posición 2 del anillo tiofeno de **54bp** da intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromen-4-ona 2-esterificados **55bp**.



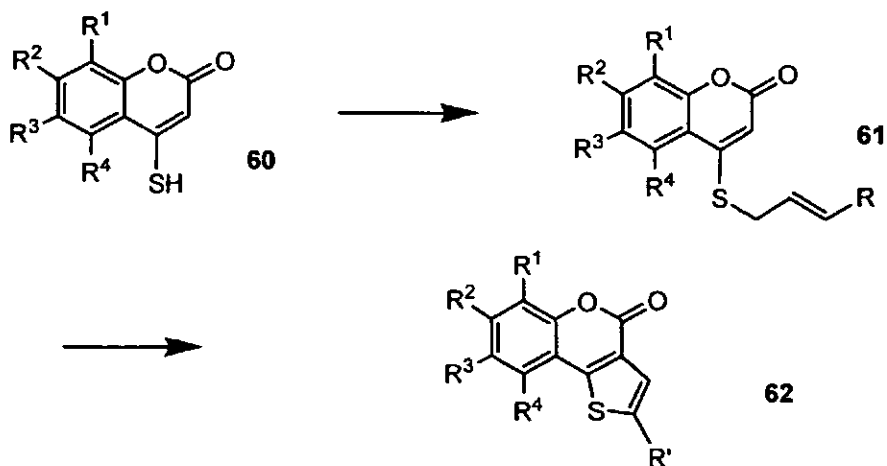
Esquema 2bp

- 5 El Esquema 2bp muestra gem-dialquilación del grupo cromeno acilo de intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromen-4-ona 3-sustituídos **54bp** con reactivos de Grignard (R^7)₂Mgl, seguido de tratamiento con tetracloruro de titanio para dar intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromeno 4,4-disustituídos **56bp** (Navarro et al (2001) Heterocycles 55(12):2369-2386).



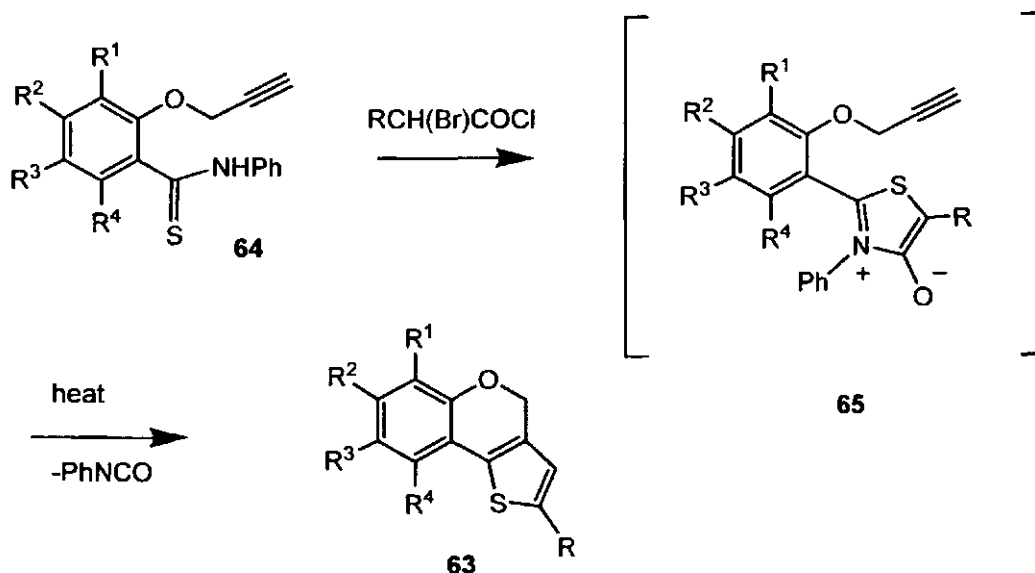
Esquema 2bp

- 10 El Esquema 3 muestra un método general para la preparación de intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato de metilo **58bp** y 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo **59bp** a partir de 4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldehído **57bp** y (Z)-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]oxepin-4-carbaldehído **60bp**, respectivamente, por ciclación con mercaptoacetato de metilo en acetonitrilo y carbonato potásico (Sekhar et al (1989) Sulfur Letters 9(6):271-277).



Esquema 4bp

El Esquema 4 muestra un método general para la preparación de intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromen-4-ona 2 sustituidos **62bp** a partir de la alilación de intermedios de 4-mercapto-2H-cromen-2-ona **60bp** con haluros alílicos para dar los intermedios de 4-(but-2-eniltio)-2H-cromen-2-ona **61bp** y reordenamiento térmico tio-Claisen (Majumdar et al (2004) Monatshefte für Chemie 135(8):1001-1007).



Esquema 5bp

El Esquema 5bp muestra un método general para la preparación de intermedios de 4H-tieno[3,2-c]cromeno 2-sustituidos **63bp** por reacción de compuestos de N-fenil-2-(prop-2-inilo)benzotioamida **64bp** con un cloruro de ácido alfa-bromo (R = alquilo o arilo) para generar presumiblemente el intermedio de tiazolio **65bp**, que se somete a pérdida de fenilisocianato y cicloadición 1,3-dipolar con (Potts et al (1986) Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 7:561-3; Potts et al (1989) J. Org. Chem. 54:1077-1088).

Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso para separar productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) en el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier diversidad de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de presión alta, media y baja; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de capa fina o espesa, así como técnicas de pequeña escala de cromatografía de capa fina y ultrarrápida.

Otras clases de métodos de separación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o producir de otra forma separable, un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas que consigan de la manera más probable la separación deseada.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos de los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un

alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

- 5 Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros, usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Pueden separarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1)
- 10 formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods y Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).
- 15 En el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido
- 20 alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

- Alternativamente, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos
- 25 asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de mentilo (-) en presencia de base o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos
- 30 enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Pueden distinguirse
- 35 enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Evaluación biológica

- La determinación de la actividad PI3 quinasa de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II es posible mediante varios métodos de detección directa e indirecta. Determinados compuestos ejemplares descritos en la presente memoria, se
- 40 ensayaron para determinar su actividad de unión a PI3K p110 α (alfa), y otra isoforma, (Ejemplo 275) y la actividad *in vitro* contra las células tumorales (Ejemplo 276). El intervalo de actividades de unión a PI3K fue de inferior a 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolar). Determinados compuestos ejemplares de la invención tenían actividad de unión a PI3K con valores de CI_{50} inferior a 10 nM. Determinados compuestos de la invención tenían actividad basada en células tumorales con valores de CI_{50} inferiores a 100 nM.
- 45 La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de Fórmula I y II se midió mediante: el establecimiento de una línea celular tumoral de mamífero en proliferación en un medio de cultivo celular, la adición de un compuesto de Fórmula I, el cultivo de las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y la medición de la viabilidad celular (Ejemplo 276). Se utilizaron ensayos *in vitro* basados en células para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (CI_{50}), citotoxicidad (CE_{50}), y la inducción de apoptosis
- 50 (activación de la caspasa).

- La potencia *in vitro* de los compuestos ejemplares de Fórmula I y II se midió por medio del ensayo de proliferación celular, ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo®, disponible en el mercado de Promega Corp. Madison, WI, (Ejemplo 276). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de coleópteros (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en cultivo
- 55 basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch *et al* (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6602677). El ensayo CellTiter-Glo® se condujo en un formato de 96 o 384 pocillos, haciendo que se pudiera someter a una exploración de alto rendimiento (HTS) automática (Cree *et al* (1995) Anticancer Drugs 6:398-404). El procedimiento homogéneo del ensayo implica añadir el reactivo único (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células en cultivo en medio enriquecido con suero. No se requiere lavado celular, eliminación del medio, ni múltiples etapas de pipeteo. El sistema detecta un mínimo de 15 células/pocillo en un
- 60

formato de 384 pocillos 10 minutos después de la adición de reactivo y del mezclado.

El formato homogéneo de “adición, mezcla y medida”, da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente de “tipo brillante”, producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una semivida generalmente superior a 5 las horas, dependiendo del tipo celular y del medio utilizado. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (URL). El sustrato, luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por medio de la luciferasa de luciérnaga con la conversión conjunta del ATP en AMP y la generación de fotones. La semivida extendida elimina la necesidad de utilizar inyectores de reactivos y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o discontinuo de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular se puede utilizar con varios formatos de pocillos múltiples, por ejemplo, un formato de 96 o 384 pocillos. Los datos pueden registrarse por un luminómetro o un dispositivo de captura de imágenes de una cámara CCD. El resultado de la luminiscencia se presenta como unidades relativas de luz (URL), medidas a lo largo del tiempo.

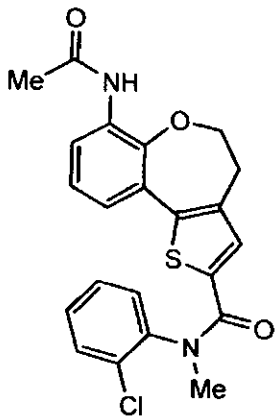
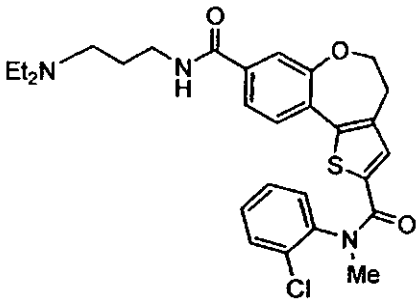
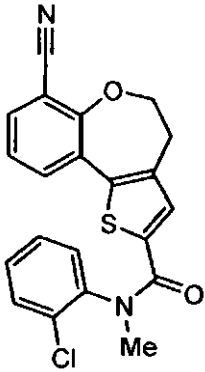
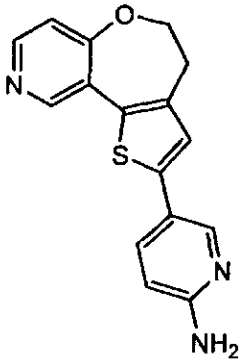
Se midieron los efectos antiproliferativos de los compuestos ejemplares de Fórmula I y Fórmula II mediante el ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 276) contra varias líneas tumorales, incluyendo PC3, Detroit 562 y MDAMB361.1. Se establecieron los valores de CE_{50} para los compuestos del ensayo. El intervalo de las actividades de potencia celular *in vitro* fue de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 μ M

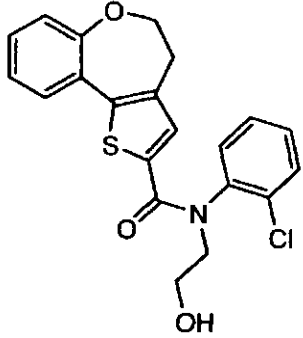
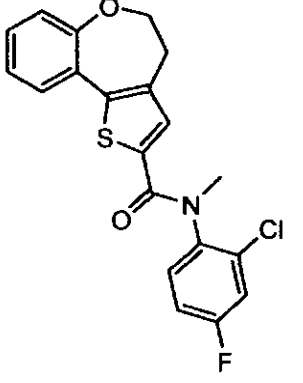
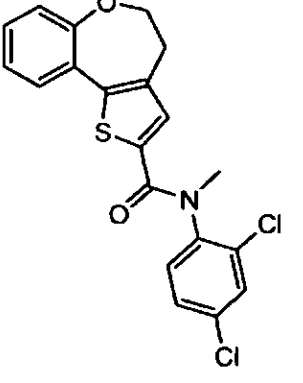
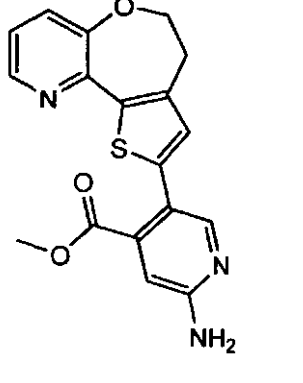
Se midieron ciertas propiedades ADME para determinados compuestos ejemplares mediante ensayos que incluyeron: permeabilidad de Caco-2 (Ejemplo 277), aclaramiento de los hepatocitos (Ejemplo 278), inhibición del Citocromo P450 (Ejemplo 279), inducción del Citocromo P450 (Ejemplo 280), unión a proteína plasmática (Ejemplo 281), y bloqueo de los canales hERG (Ejemplo 282).

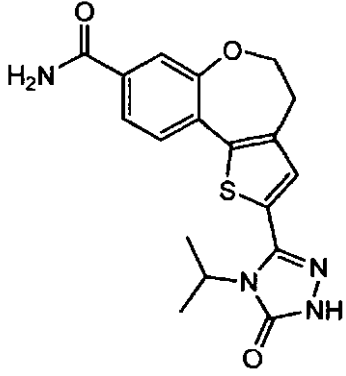
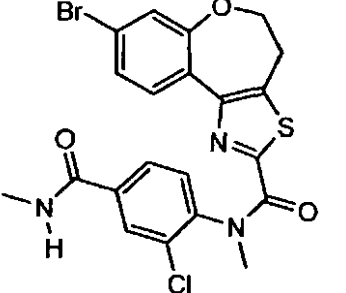
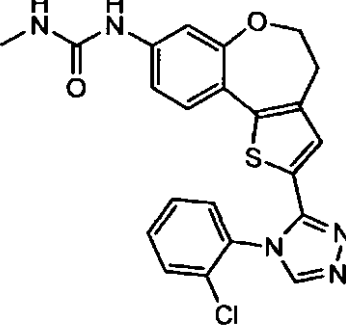
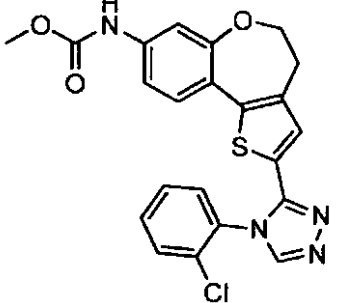
Determinados compuestos ejemplares se ensayaron con respecto a eficacia por medio de estudios de aumento de dosis mediante la administración en modelos de ratones desnudos Taconic con xenotrasplantes de tumor (Ejemplo 283). Al modelo de ratón de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-361.1, se le administró el compuesto **223** junto con el vehículo (MCT, control negativo). Se midió el retraso en el crecimiento tumoral cuando se dosificó por vía oral diariamente durante 21 días a 50 y 100 mg/kg (Figura 3). El cambio de peso corporal en el transcurso del tratamiento se midió como un indicador de la seguridad. Los pesos corporales del grupo al que se le administró el compuesto **223** a 50 y 100 mg/kg no presentaron diferencias significativas respecto al grupo al que se le administró el vehículo. El tratamiento del modelo de ratón MDA-MB-361.1 con el compuesto **328** causó la inhibición del crecimiento tumoral cuando se administró diariamente, por vía oral, durante 21 días a 25, 50 y 100 mg/kg (Figura 4). Al menos uno de los 10 ratones tratados con 25 mg/kg mostró una respuesta parcial. Los pesos corporales del grupo al que se le administró el compuesto **328** a 50 y 100 mg/kg no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo al que se le administró el vehículo. El tratamiento del modelo de ratón MDA-MB-361.1 con el compuesto **345** causó la inhibición del crecimiento tumoral cuando se administró por vía oral diariamente durante 21 días a 12,5, 25 y 50 mg/kg (Figura 5). Los pesos corporales del grupo al que se le administró el Compuesto **345** a 12,5, 25 y 50 mg/kg no mostraron diferencias significativas con respecto al grupo al que se le administró el vehículo. En cada estudio, los compuestos **223**, **328** y **345** suprimieron pAkt (fosfo-Akt), un biomarcador potencial de la disrupción de la transducción de la señal de PI3K (Ejemplo 284). Se prepararon, caracterizaron y se ensayó la actividad inhibidora de PI3K de los compuestos ejemplares de la Fórmula I N° 101-533 en la Tabla 1 de acuerdo con los métodos de esta invención y tienen las siguientes estructuras y nombre correspondientes (ChemDraw Ultra, Version 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Los compuestos 218 y 461 son compuestos de referencia.

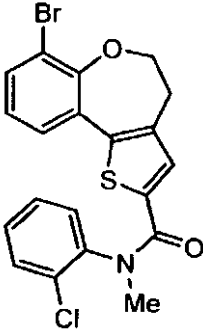
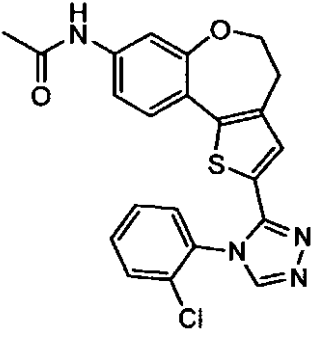
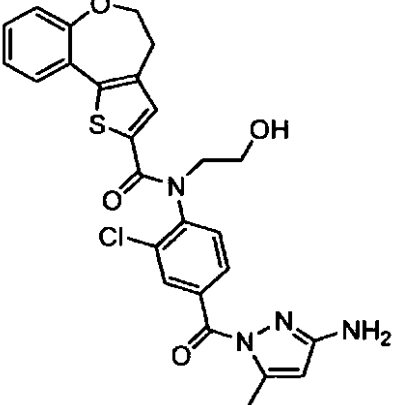
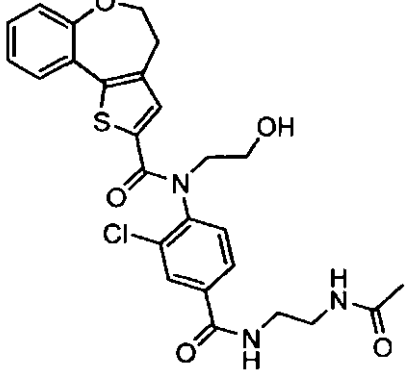
Tabla 1.

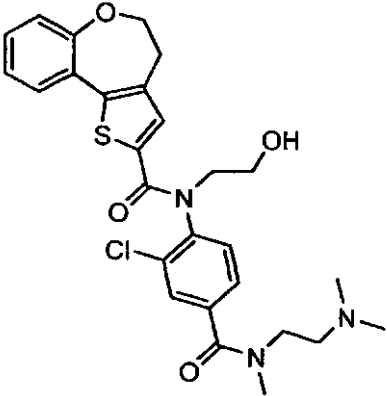
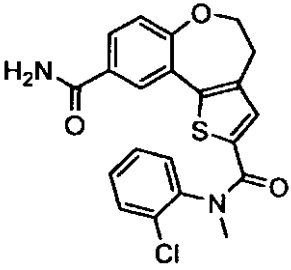
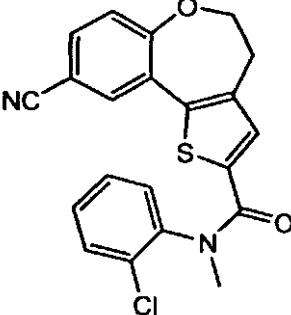
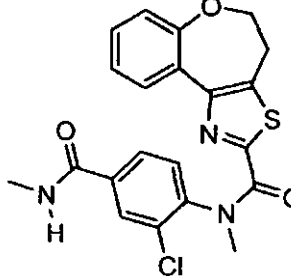
N°	Estructura	Nombre
101		N2-(2-clorofenil)-N2,N8,N8-trimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

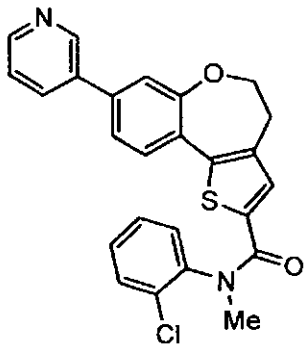
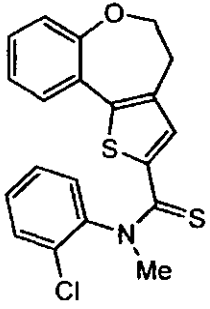
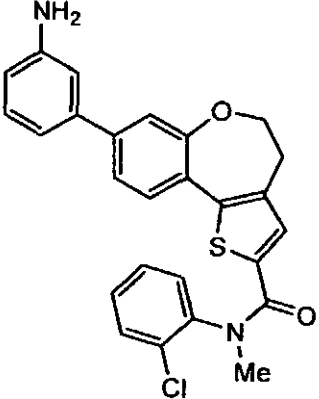
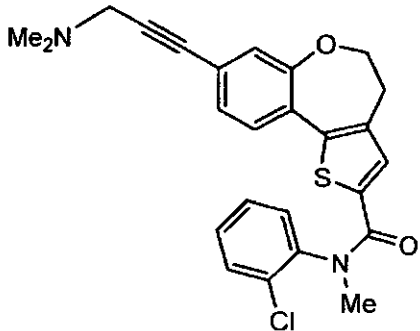
N°	Estructura	Nombre
102		7-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
103		N2-(2-clorofenil)-N8-(3-(dietilamino)propil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
104		N-(2-clorofenil)-7-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
105		5-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridin-2-amina

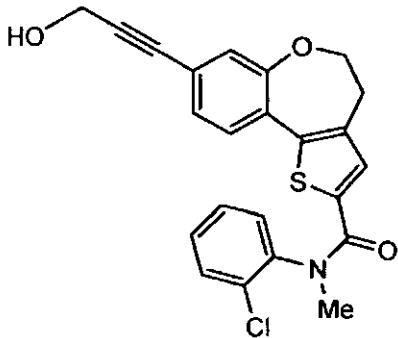
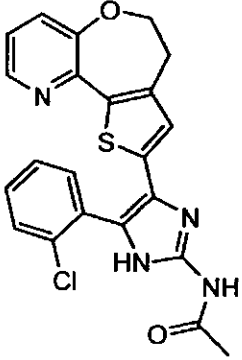
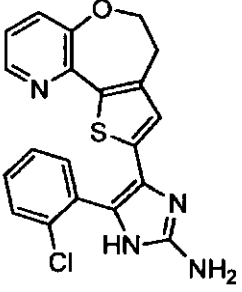
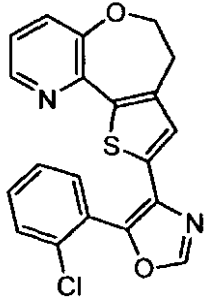
Nº	Estructura	Nombre
106		N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida
107		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
108		N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
109		5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)2-aminoisnicotinato de metilo

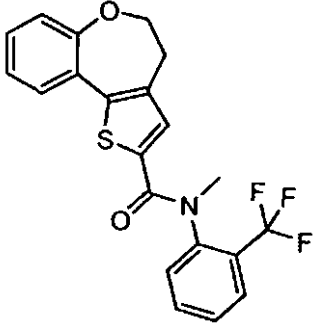
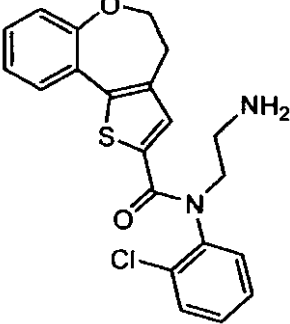
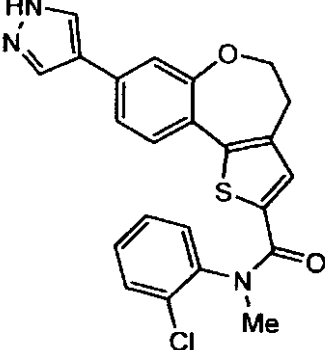
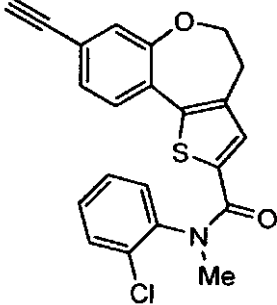
Nº	Estructura	Nombre
110		2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
111		(2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido -dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
112		1-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-3-metilurea
113		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo

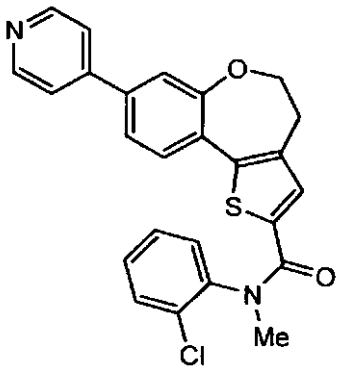
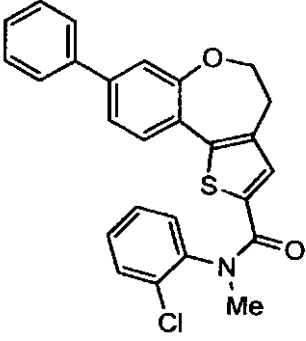
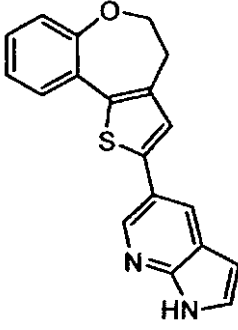
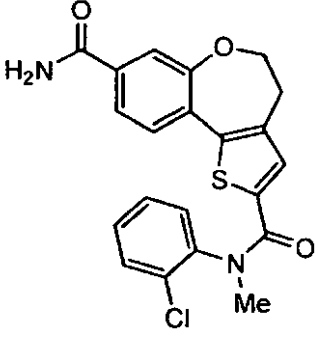
N°	Estructura	Nombre
114		7-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
115		N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)acetamida
116		N-(4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carbonil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
117		N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida

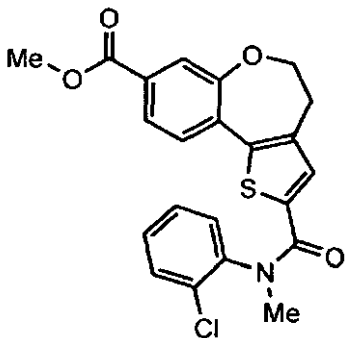
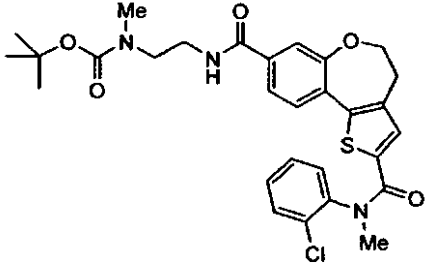
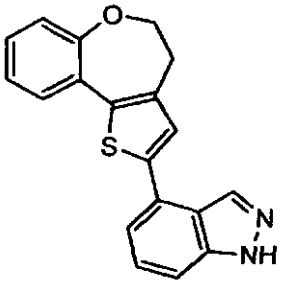
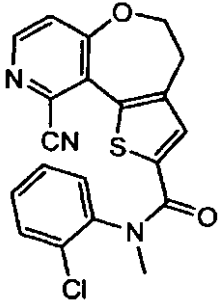
Nº	Estructura	Nombre
118		N-(2-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
119		N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida
120		N-(2-clorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
121		(2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido -6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

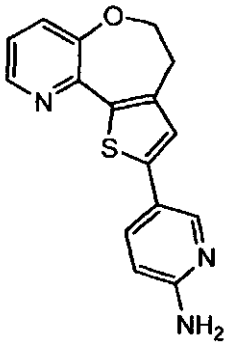
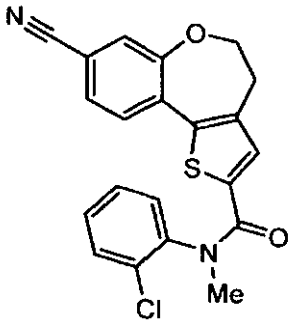
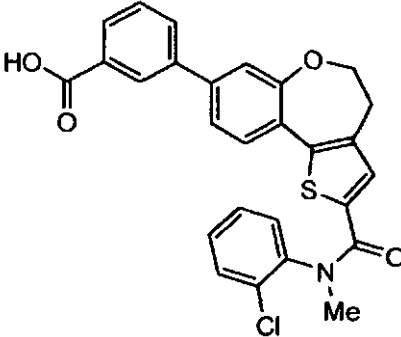
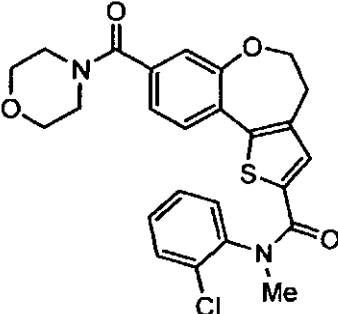
N°	Estructura	Nombre
122		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
123		N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida
124		8-(3-aminofenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
125		N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

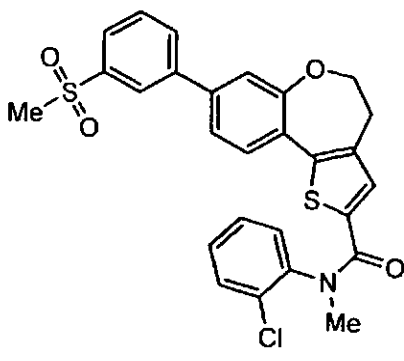
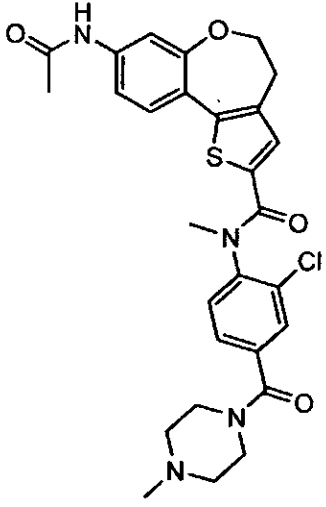
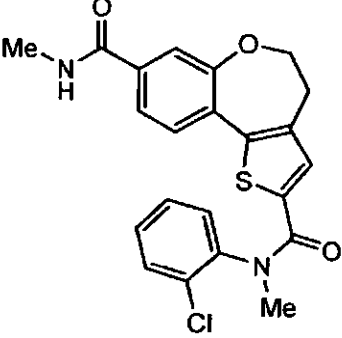
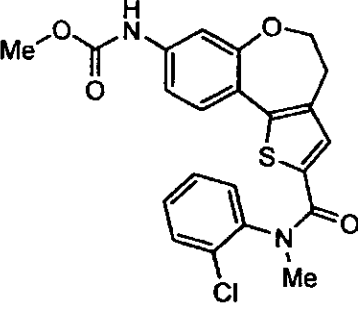
N°	Estructura	Nombre
126		N-(2-clorofenil)-8-(3-hidroxi-prop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
127		4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-acetamino-1H-imidazol
128		4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-amino-1H-imidazol
129		4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-oxazol

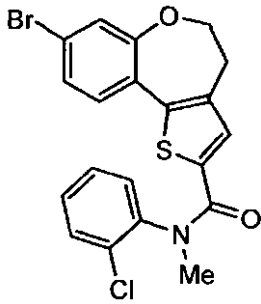
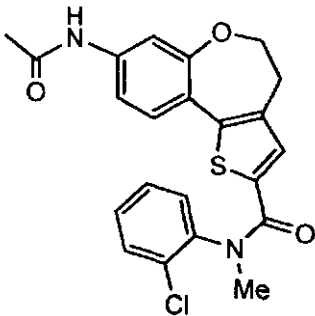
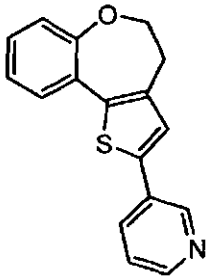
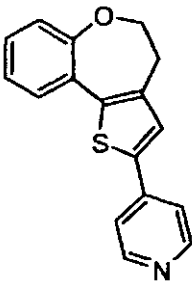
Nº	Estructura	Nombre
130		N-metil-N-(2-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
131		N-(2-aminoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
132		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
133		N-(2-clorofenil)-8-etinil-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

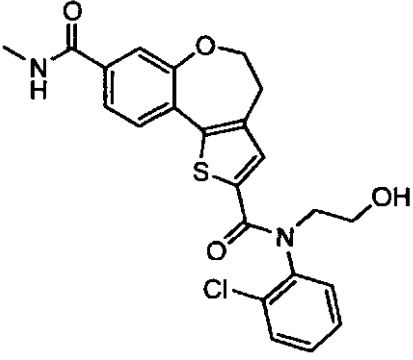
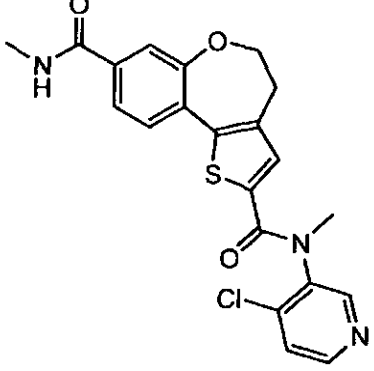
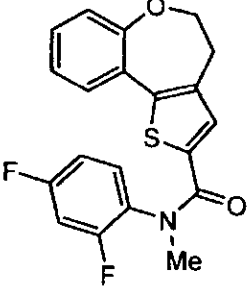
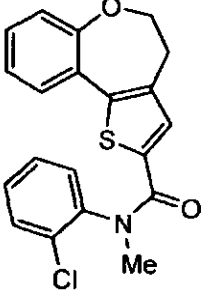
N°	Estructura	Nombre
134		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
135		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-fenil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
136		5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina
137		N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

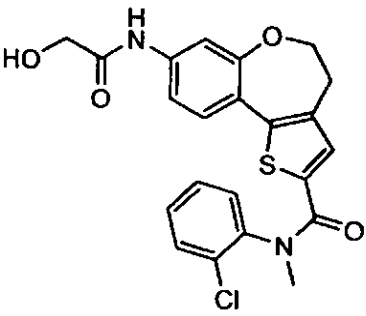
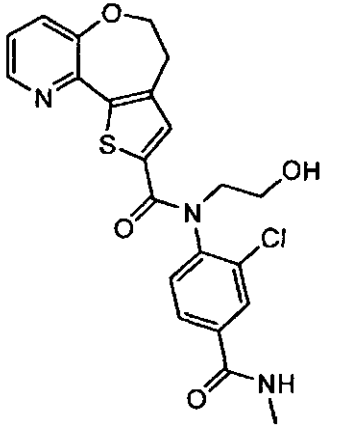
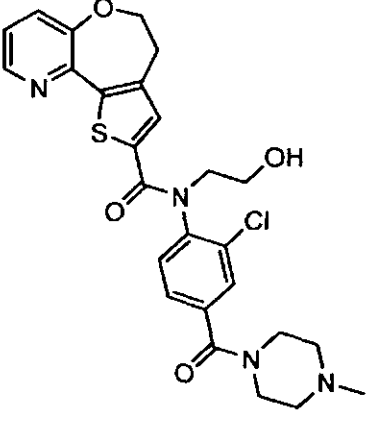
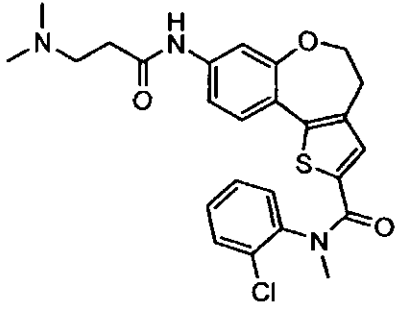
N°	Estructura	Nombre
138		2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo
139		2-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamido)etil(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo
140		4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-indazol
141		N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-ciano-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida

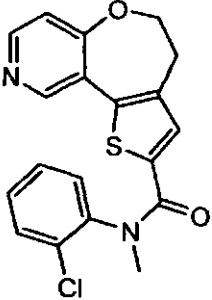
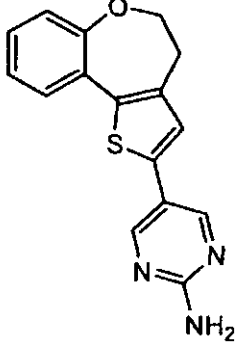
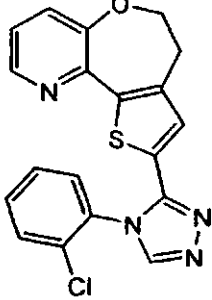
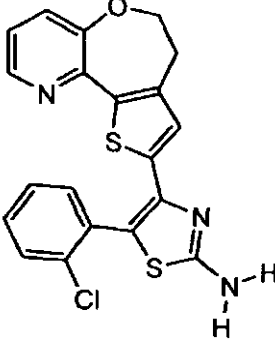
Nº	Estructura	Nombre
142		5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina
143		N-(2-clorofenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
144		ácido 3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)benzoico
145		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolin-4-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

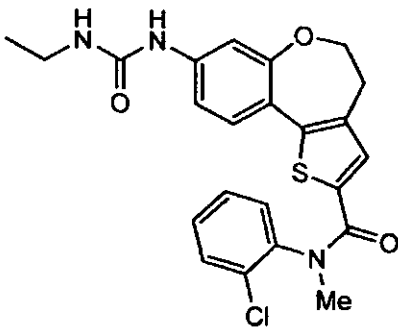
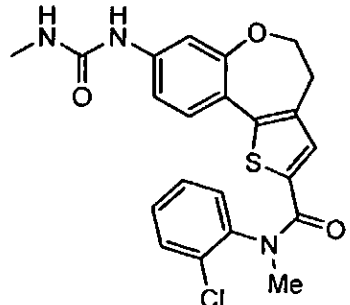
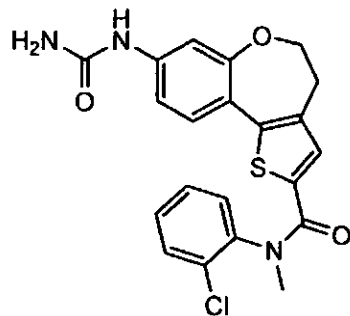
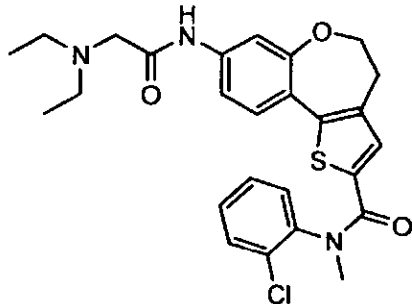
N°	Estructura	Nombre
146		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
147		8-acetamido-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
148		N2-(2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
149		2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo

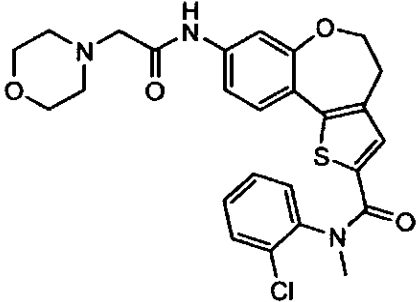
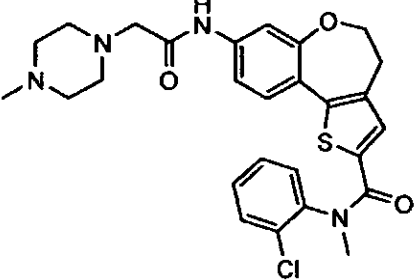
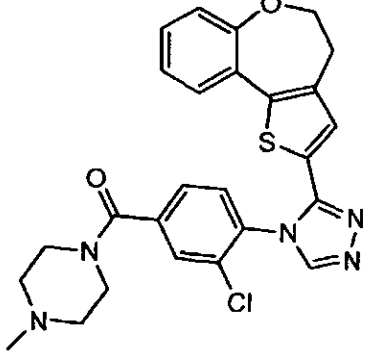
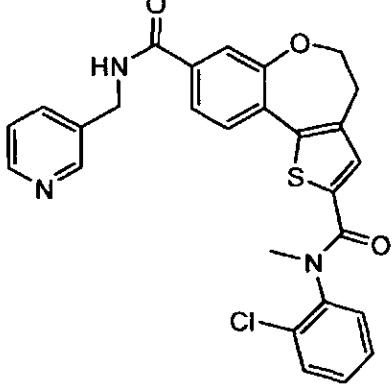
N°	Estructura	Nombre
150		8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
151		8-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
152		3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina
153		4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina

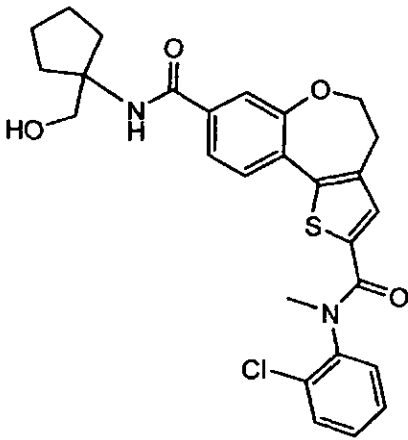
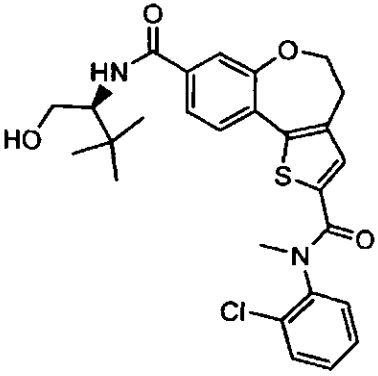
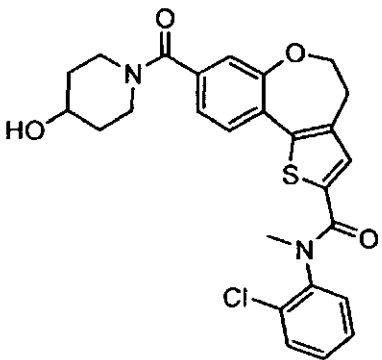
N°	Estructura	Nombre
154		N2-(2-clorofenil)-N2-(2-hidroxietil)-N8-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
155		N2-(4-cloropiridin-3-il)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
156		N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
157		N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

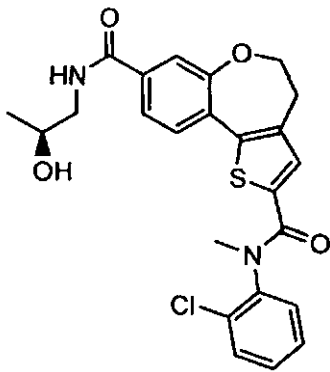
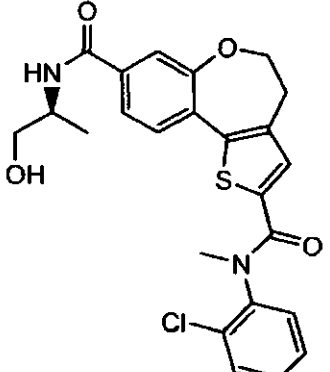
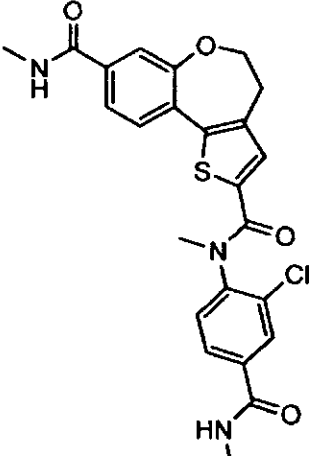
N°	Estructura	Nombre
158		N-(2-clorofenil)-8-(2-hidroxiacetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
159		N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxi etil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida
160		N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxi etil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b] tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida
161		N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)propanam ido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]o xepin-2-carboxamida

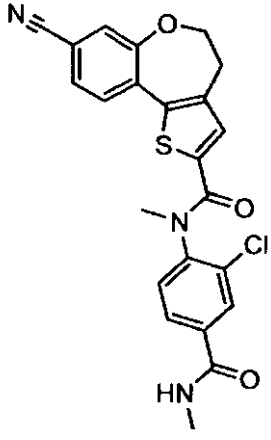
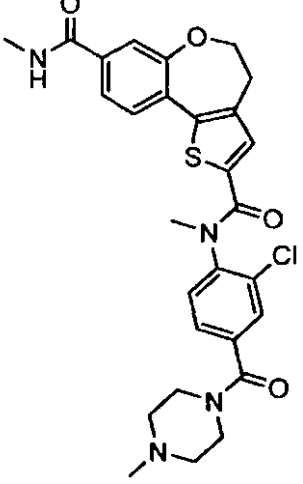
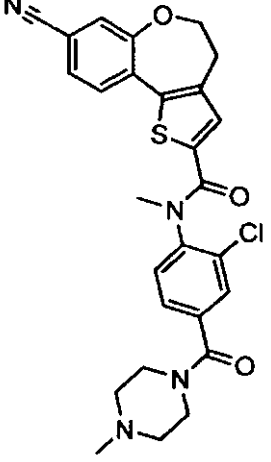
N°	Estructura	Nombre
162		N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
163		5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina
164		3-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol
165		4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-tiazol-2-amina

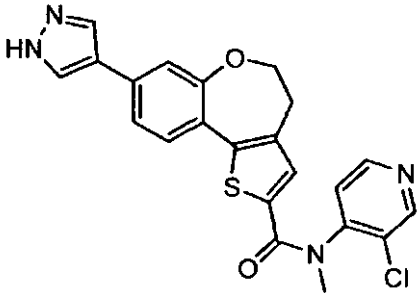
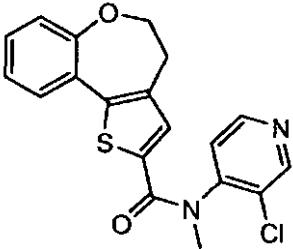
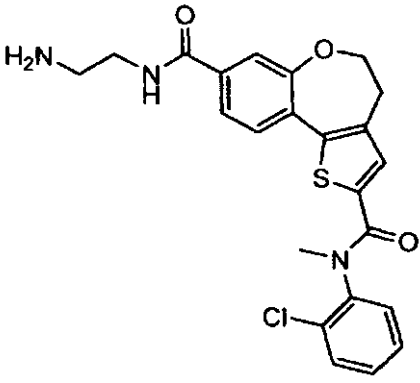
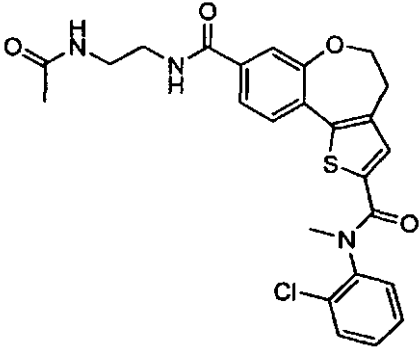
N°	Estructura	Nombre
166		N-(2-clorofenil)-8-(3-etilureido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
167		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metilureido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
168		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-ureido-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
169		N-(2-clorofenil)-8-(2-(dietilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

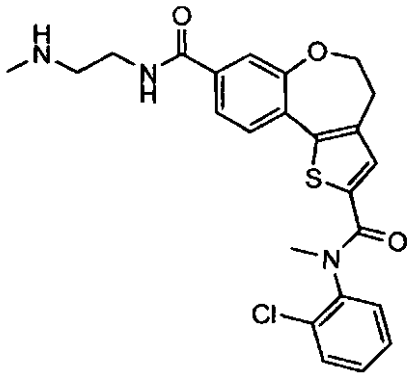
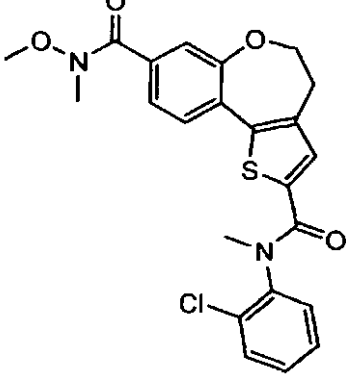
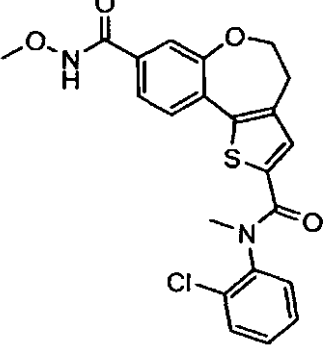
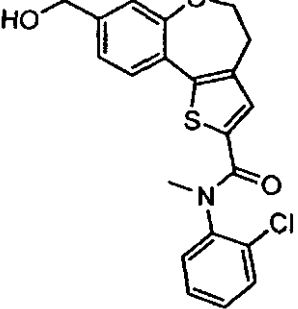
N°	Estructura	Nombre
170		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-morfolinoacetamido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
171		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
172		(3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
173		N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

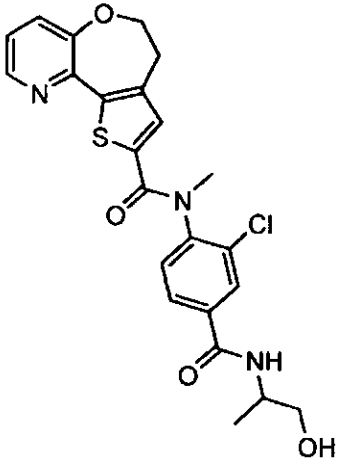
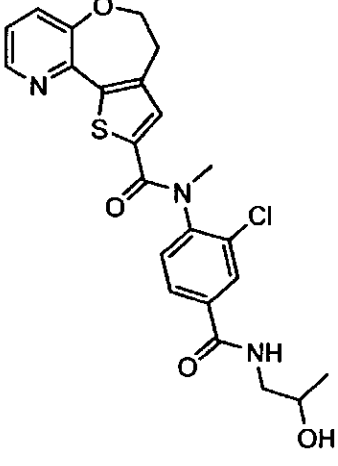
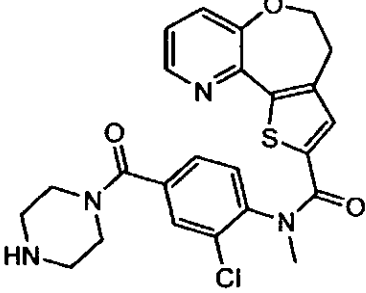
N°	Estructura	Nombre
174		N2-(2-clorofenil)-N8-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
175		N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
176		N-(2-clorofenil)-8-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

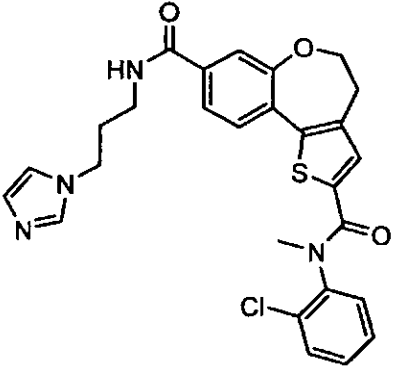
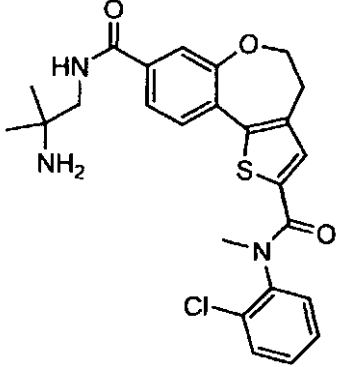
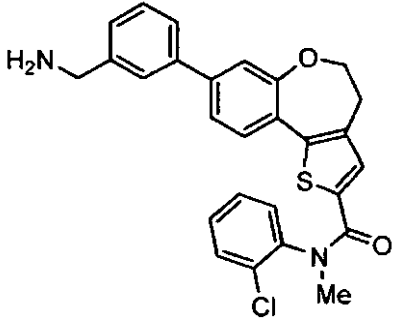
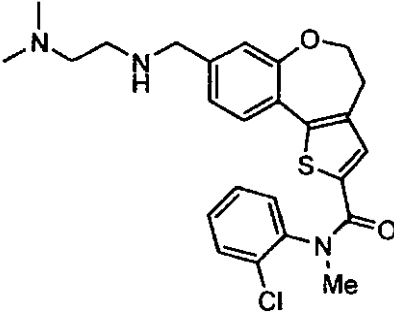
N°	Estructura	Nombre
177		N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-2-hidroxiopropil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d] oxepin-2,8-dicarboxamida
178		N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d] oxepin-2,8-dicarboxamida
179		N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2,N8-di metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

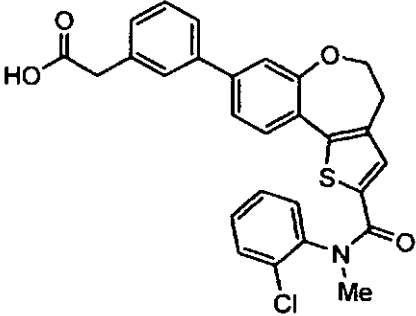
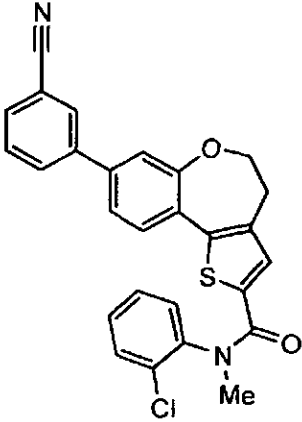
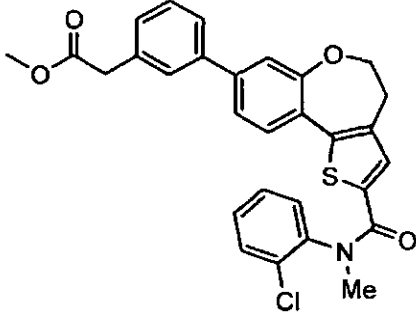
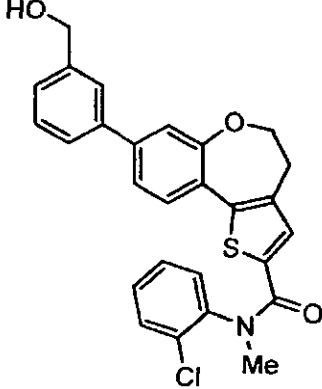
N°	Estructura	Nombre
180		N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
181		N2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
182		N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida

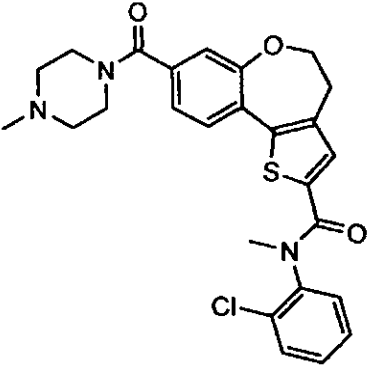
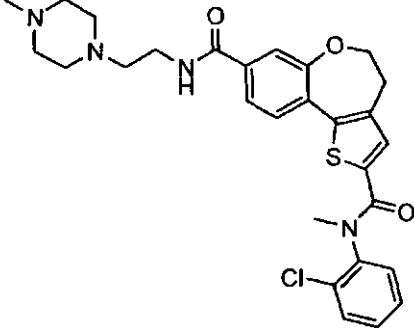
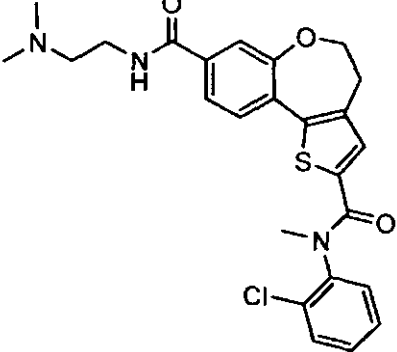
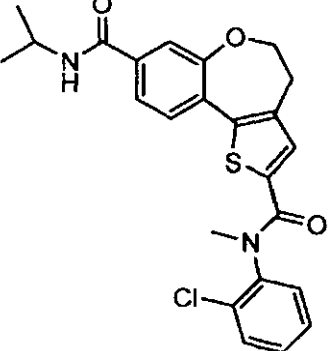
N°	Estructura	Nombre
183		N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
184		N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
185		N8-(2-aminoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
186		N8-(2-acetamidoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

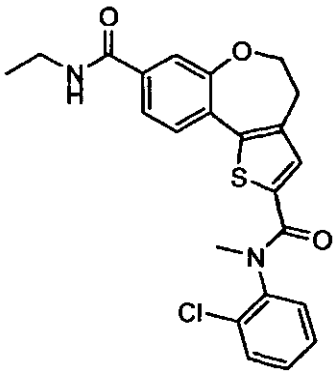
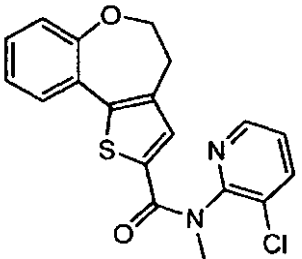
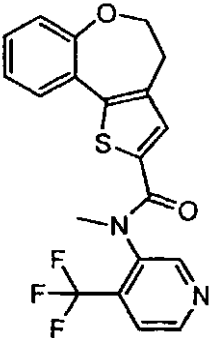
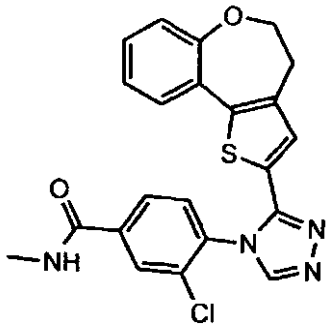
Nº	Estructura	Nombre
187		N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(metilamino)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
188		N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
189		N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
190		N-(2-clorofenil)-8-(hidroximetil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

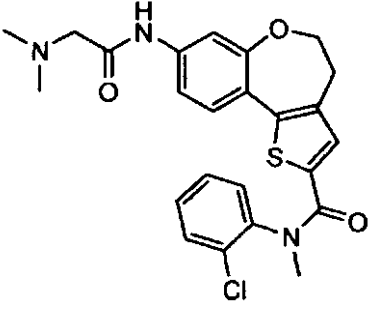
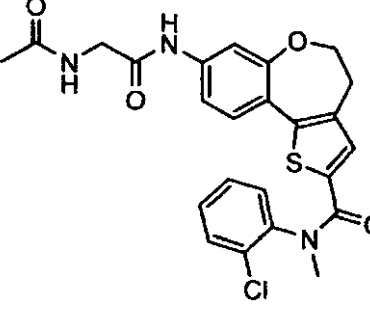
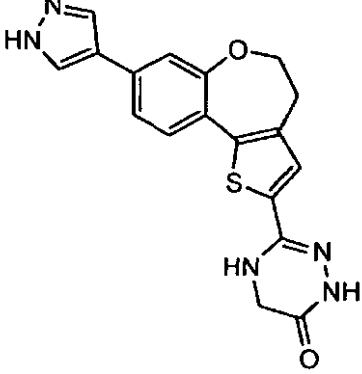
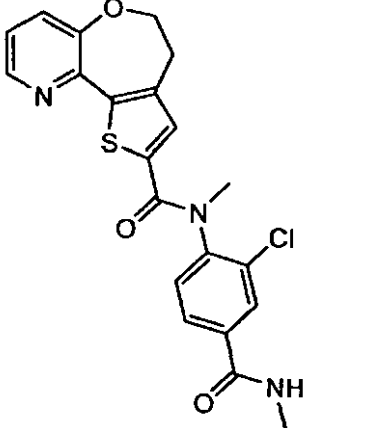
N°	Estructura	Nombre
191		N-(2-cloro-4-(1-hidroxiopropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N,10-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
192		N-(2-cloro-4-(2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d] oxepin)-2-carboxamida
193		N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida

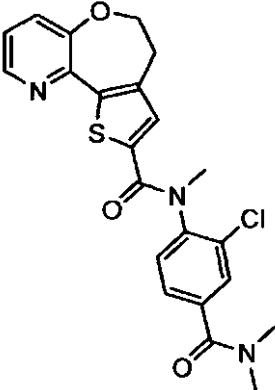
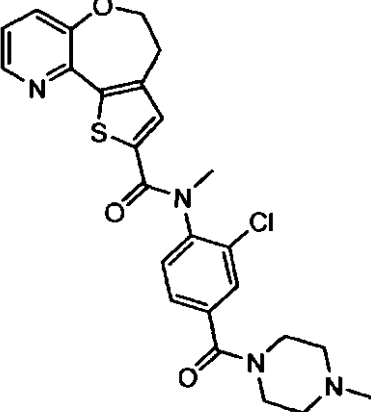
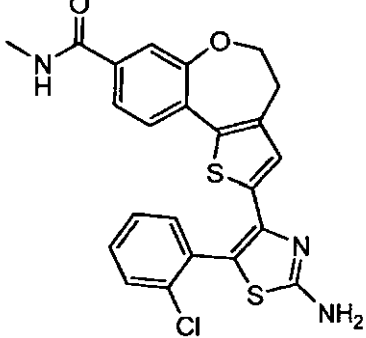
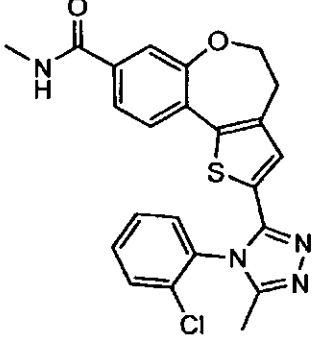
N°	Estructura	Nombre
194		N8-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
195		N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
196		8-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
197		N-(2-clorofenil)-8-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

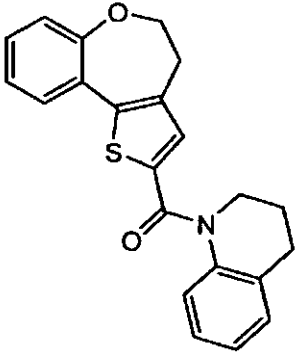
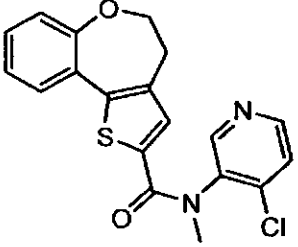
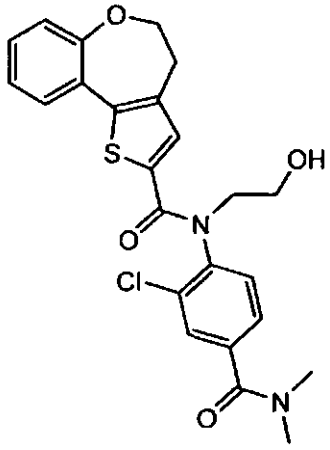
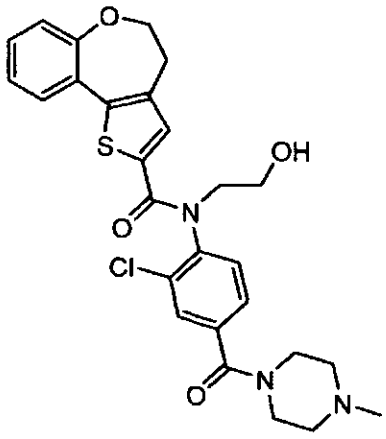
N°	Estructura	Nombre
198		ácido 2-(3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-di hidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acético
199		N-(2-clorofenil)-8-(3-cianofenil)-N-metil-4,5-d ihidrobenzo[b]tieno[2,3 d] oxepin-2-carboxamida
200		2-(3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-di hidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)ace tato de metilo
201		N-(2-clorofenil)-8-(3-(hidroximetil)fenil)-N-me til-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-ca rboxamida

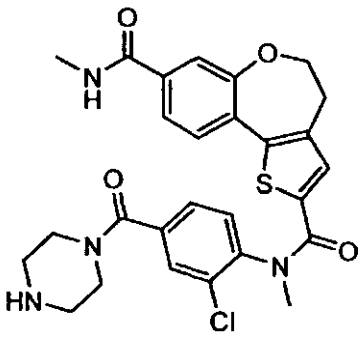
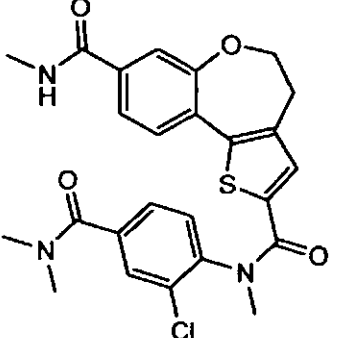
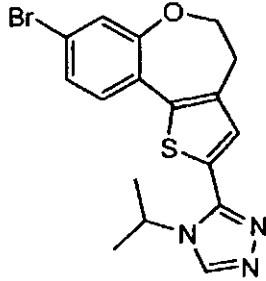
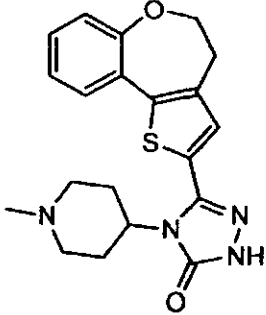
N°	Estructura	Nombre
202		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
203		N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
204		N2-(2-clorofenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d] oxepin-2,8-dicarboxamida
205		N2-(2-clorofenil)-N8-isopropil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

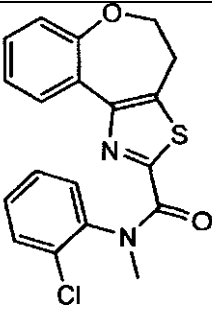
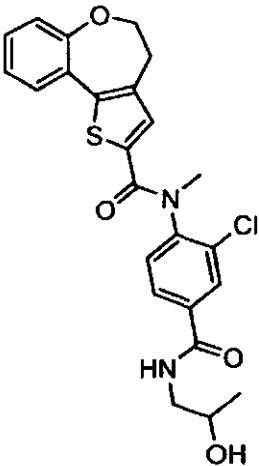
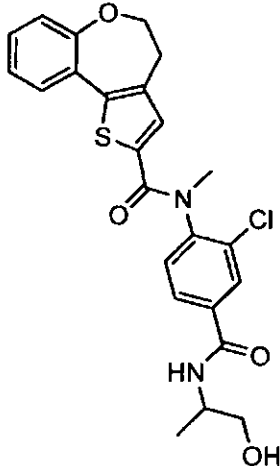
N°	Estructura	Nombre
206		N2-(2-clorofenil)-N8-etil-N2-metil-4,5-dihidro benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamid a
207		N-(3-cloropiridin-2-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo o[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida
208		N-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5 -dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
209		3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-metilbenz amida

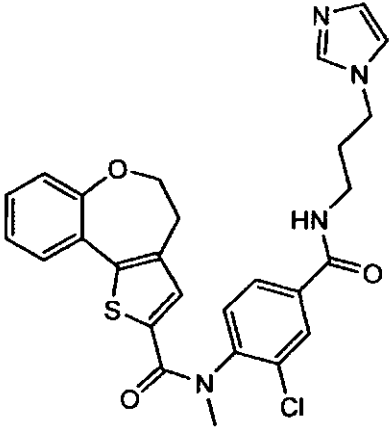
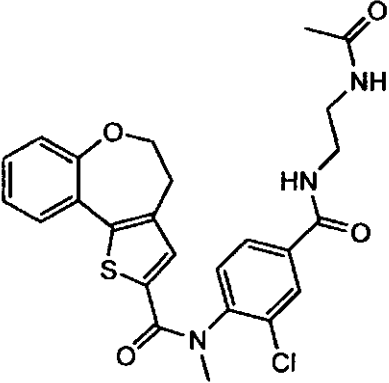
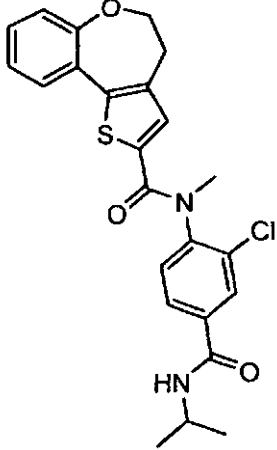
N°	Estructura	Nombre
210		N-(2-clorofenil)-8-(2-(dimetilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
211		8-(2-acetamidoacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
212		3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona
213		N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonyl)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

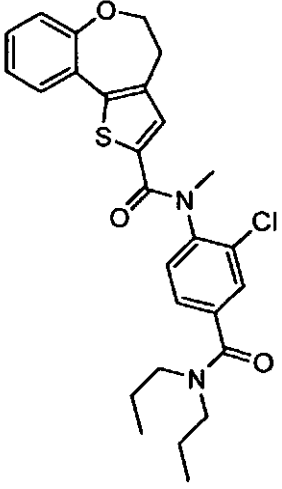
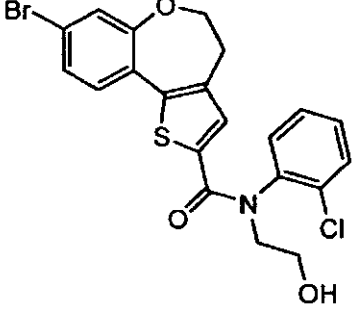
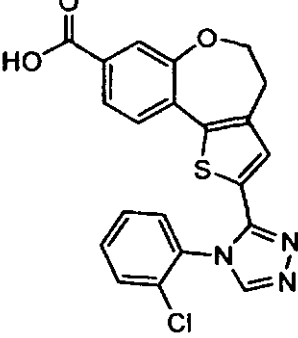
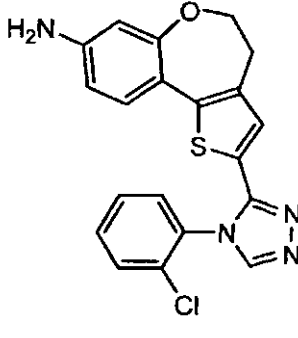
N°	Estructura	Nombre
214		N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida
215		N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida
216		2-(2-amino-5-(2-clorofenil)tiazol-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
217		2-(4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

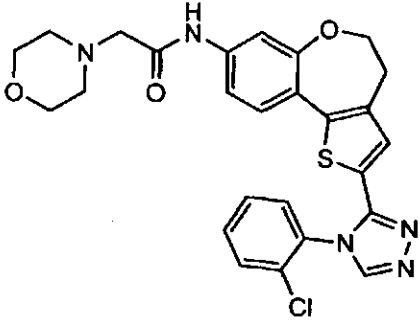
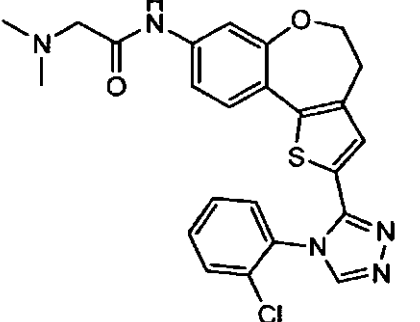
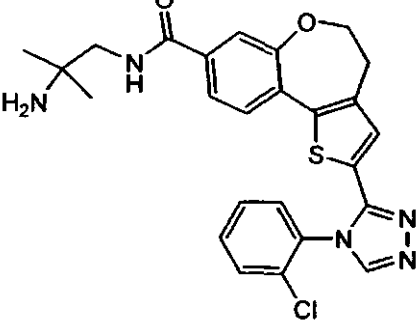
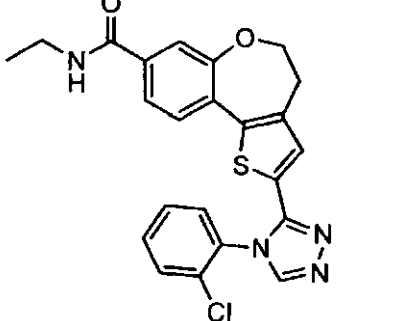
N°	Estructura	Nombre
218		(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)metanona
219		N-(4-cloropiridin-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
220		N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
221		N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

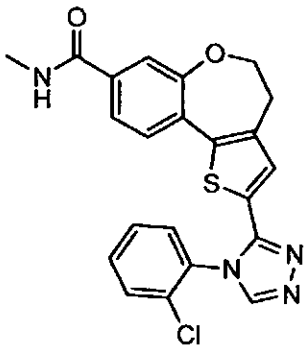
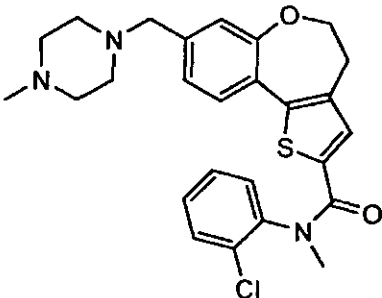
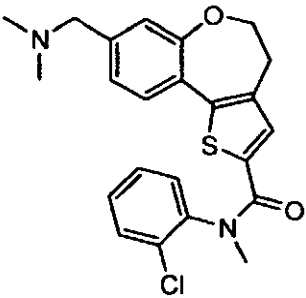
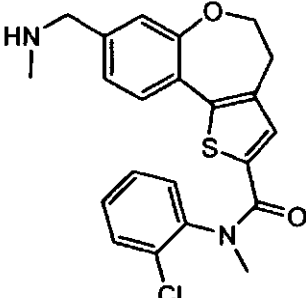
N°	Estructura	Nombre
222		N2-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
223		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
224		3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol
225		3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

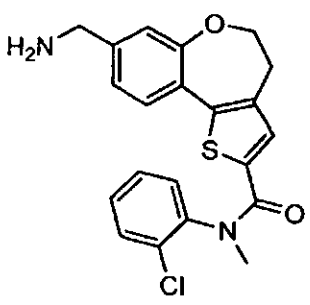
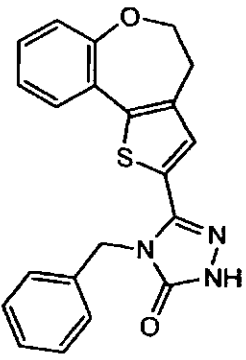
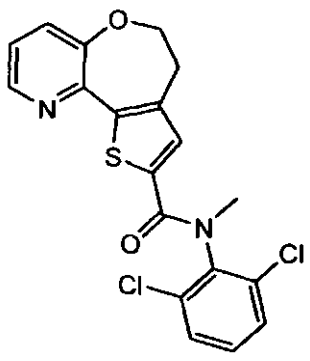
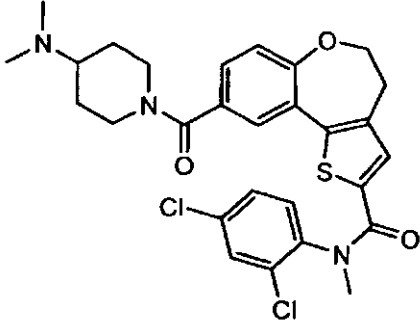
N°	Estructura	Nombre
226		(2-Cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen o-2-carboxílico
227		N-(2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-carbamoyl)-fenil)- N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida
228		N-(2-cloro-4-(1- -hidroxipropan-2-il-carbamoyl)-fenil)-N-metil-4, 5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbo xamida

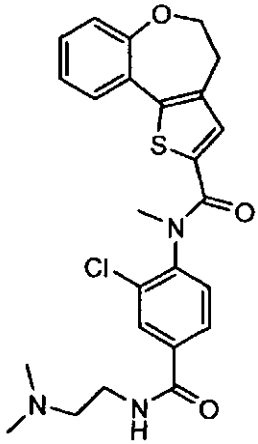
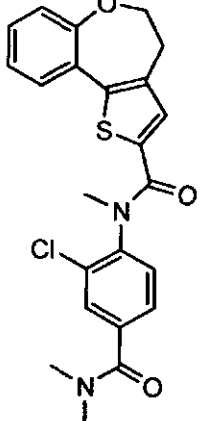
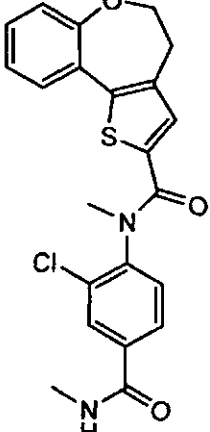
N°	Estructura	Nombre
229		N-(4-(3-(1H-imidazol-1-yl)propylcarbamoyl)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
230		N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoyl)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
231		N-(2-cloro-4-(isopropilcarbamoyl)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

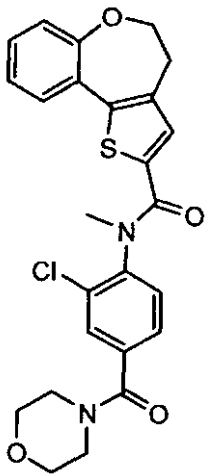
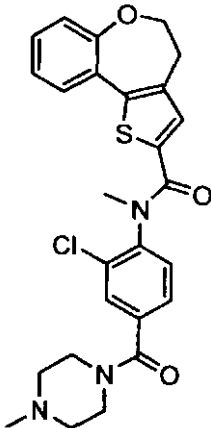
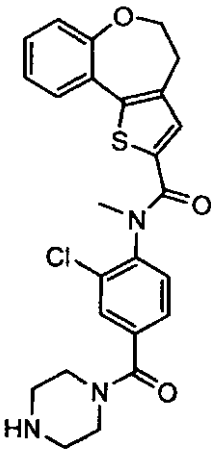
Nº	Estructura	Nombre
232		N-(2-cloro-4-(dipropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
233		8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
234		Ácido 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico
235		2-(4-(2-Clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-amina

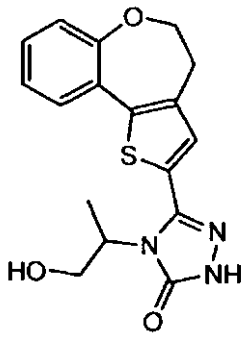
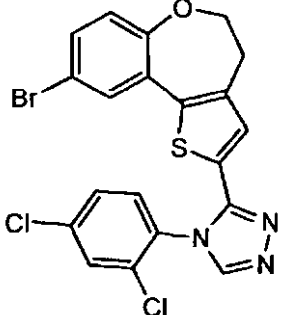
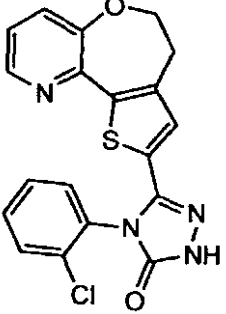
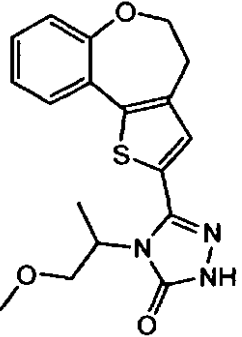
N°	Estructura	Nombre
236		N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-2-morfolinoacetamida
237		N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-2-(dimetilamino)acetamida
238		N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
239		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-etil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

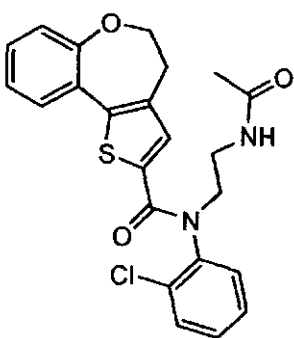
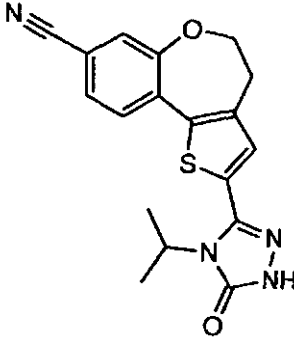
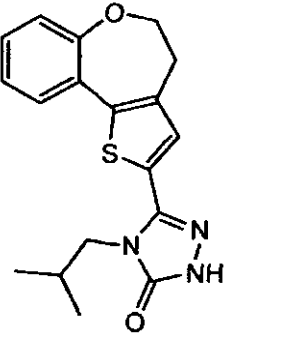
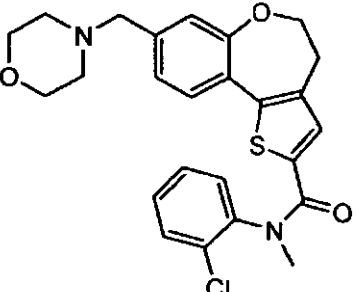
N°	Estructura	Nombre
240		2-(4-(2-Clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
241		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
242		N-(2-clorofenil)-8-((dimetilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
243		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((metilamino)metil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida

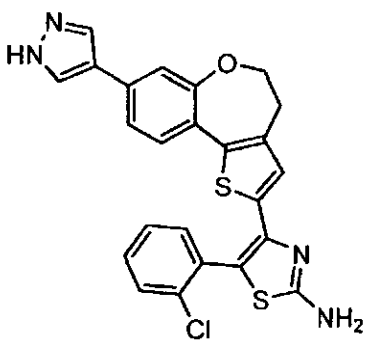
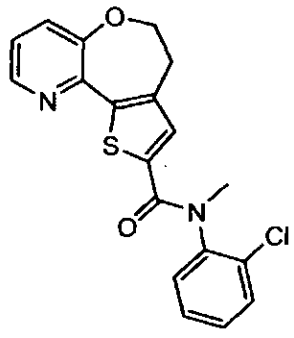
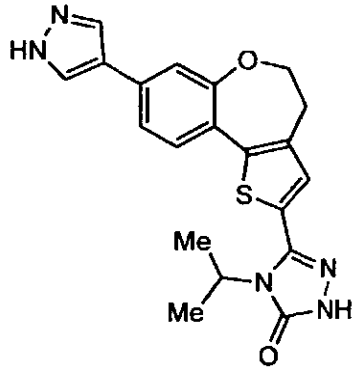
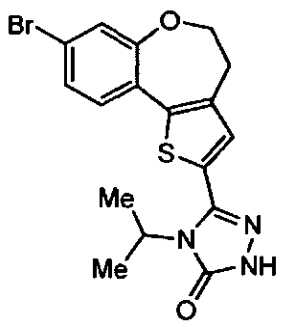
N°	Estructura	Nombre
244		8-(Aminometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
245		4-Bencil-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
246		N-(2,6-diclorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
247		N-(2,4-diclorofenil)-9-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

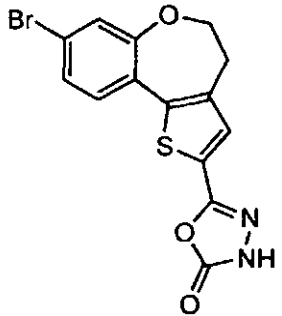
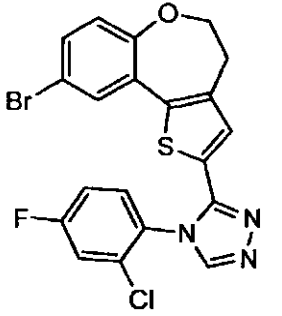
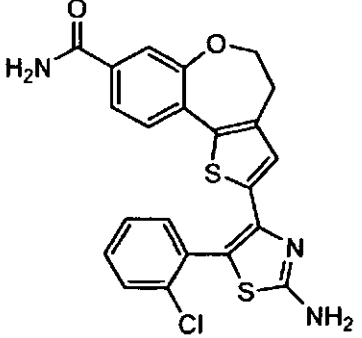
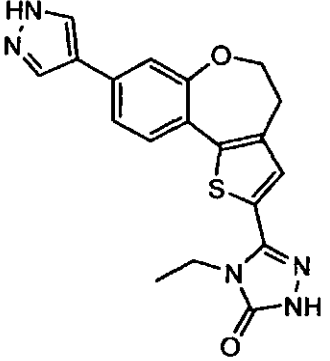
N°	Estructura	Nombre
248		N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
249		N-(2-Cloro-4-(dimetilcarbarnoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
250		N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

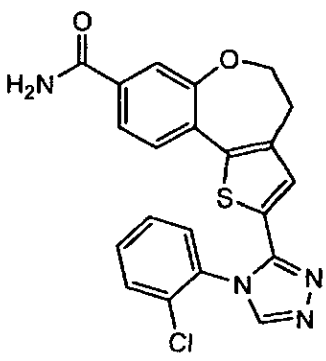
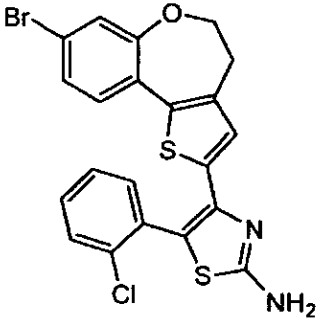
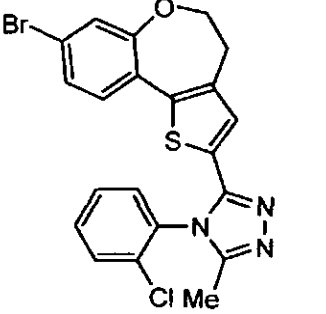
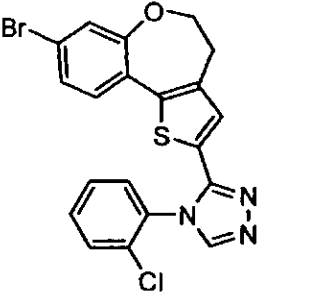
N°	Estructura	Nombre
251		N-(2-cloro-4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
252		N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
253		N-(2-Cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

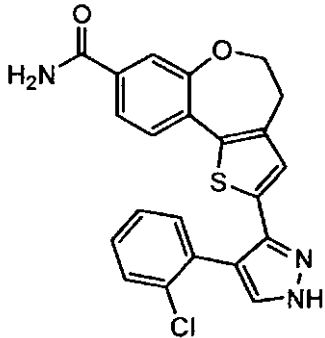
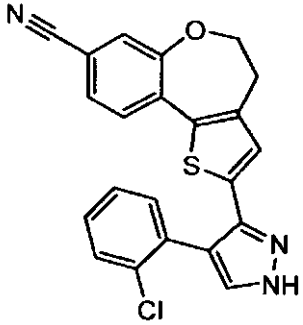
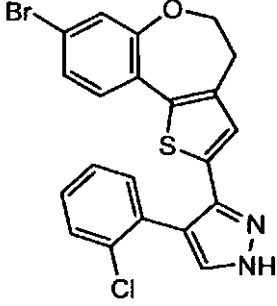
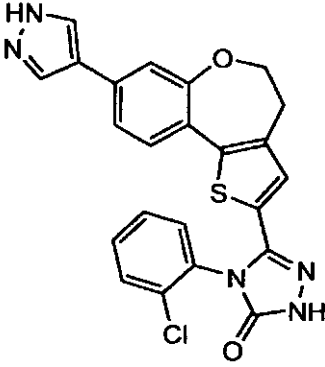
N°	Estructura	Nombre
254		3-(4,5-Dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
255		3-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
256		4-(2-Clorofenil)-3-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
257		3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

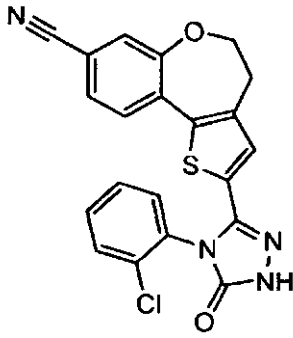
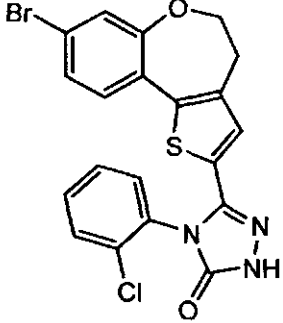
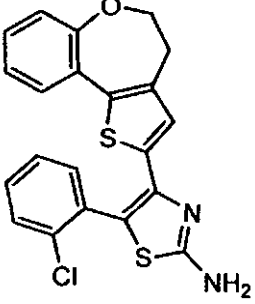
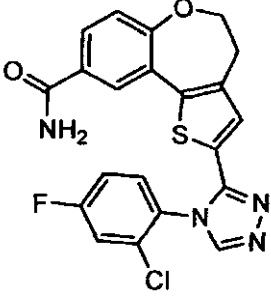
N°	Estructura	Nombre
258		N-(2-acetamidoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
259		2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
260		3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isobutil-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona
261		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolinometil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida

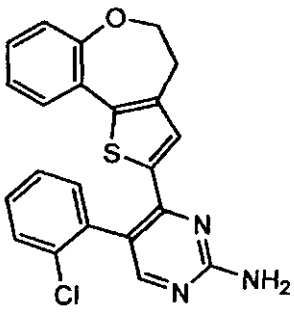
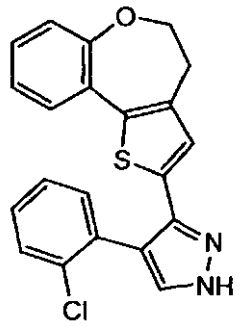
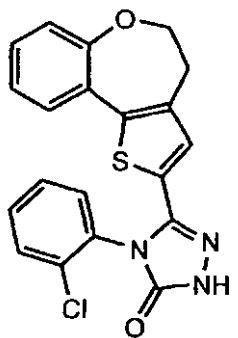
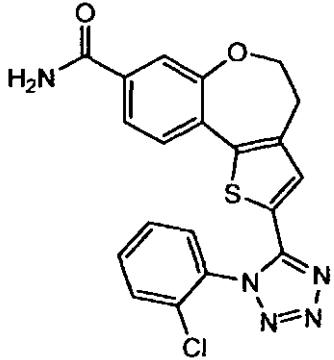
N°	Estructura	Nombre
262		4-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina
263		N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
264		3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
265		3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

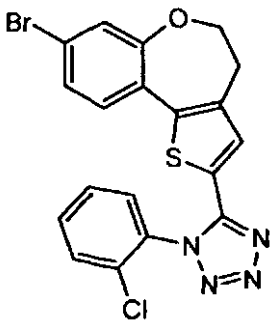
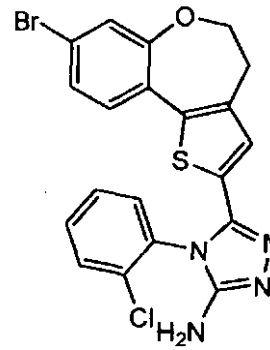
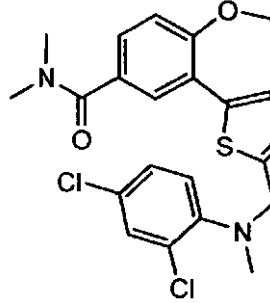
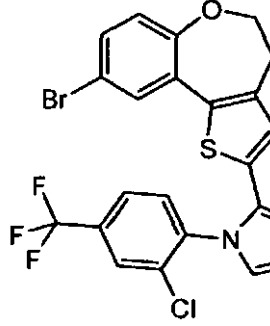
N°	Estructura	Nombre
266		5-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
267		3-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
268		2-(2-amino-5-(2-clorofenil)thiazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-8-carboxamida
269		3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

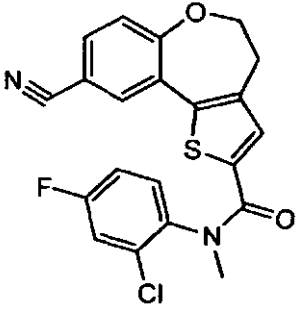
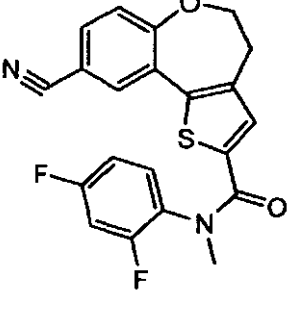
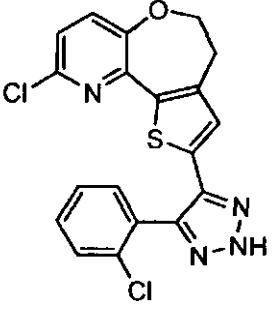
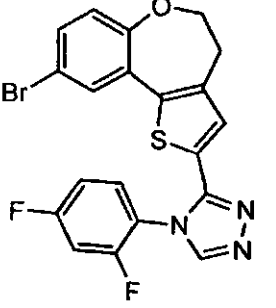
N°	Estructura	Nombre
270		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8-carboxamida
271		4-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)thiazol-2-amina
272		3-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol
273		3-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol

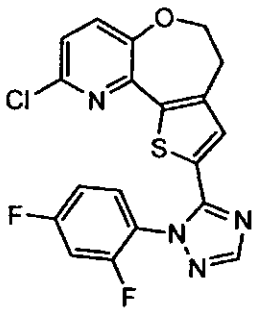
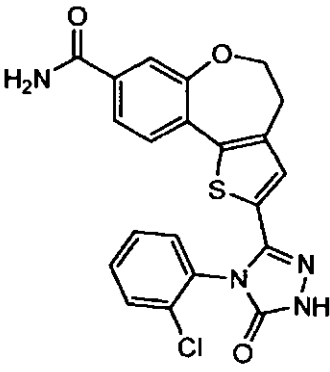
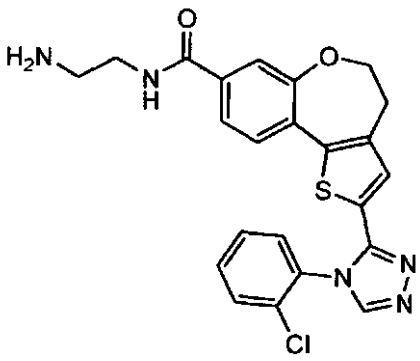
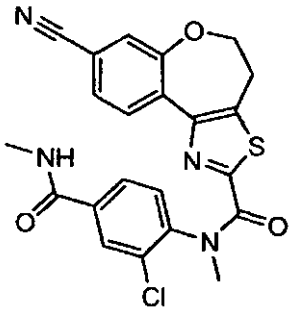
N°	Estructura	Nombre
274		2-(4-(2-Clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
275		2-(4-(2-Clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidro benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
276		3-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-pirazol
277		3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

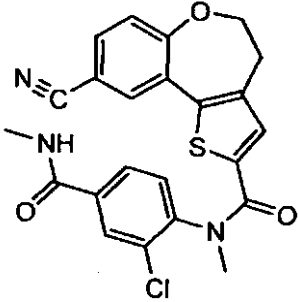
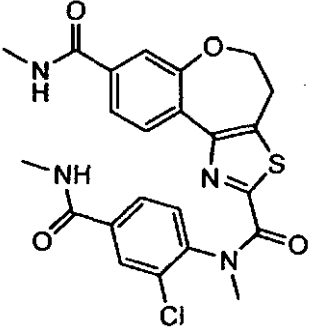
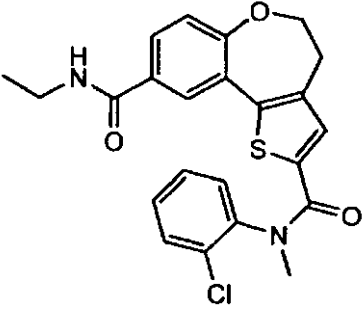
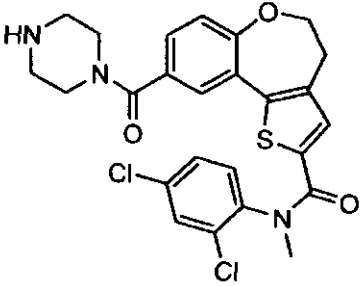
N°	Estructura	Nombre
278		2-(4-(2-Clorofenil)-5 -oxo-4,5 -dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
279		3-(8-Bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
280		5-(2-clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-il)thiazol-2-amina
281		2-(4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3 -il)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d] oxepin-9-carboxamida

N°	Estructura	Nombre
282		5-(2-Clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina
283		4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d] oxepin-2-il)-1H-pirazol
284		4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
285		2-(1 -(2-Clorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidrobe nzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

N°	Estructura	Nombre
286		5-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol
287		5-(8-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
288		N2-(2,4-diclorofenil)-N2,N9,N9-trimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida
289		3-(9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol

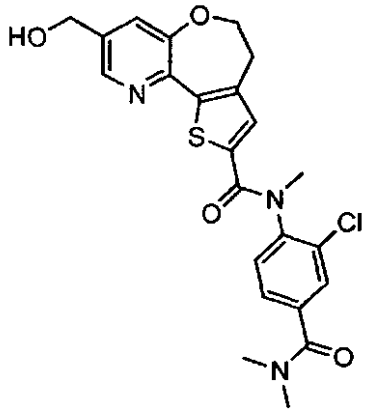
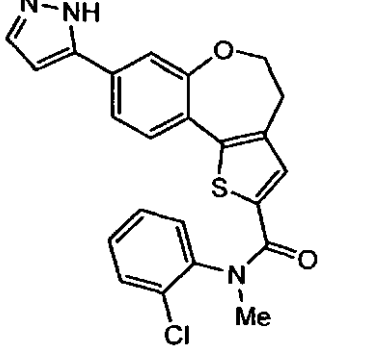
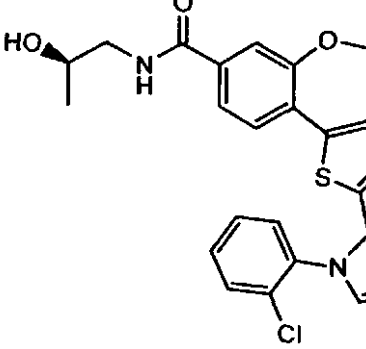
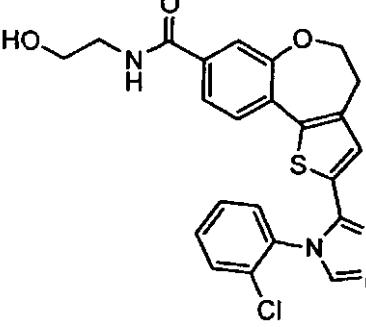
N°	Estructura	Nombre
290		N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
291		9-Ciano-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
292		4-(2-Cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,3,4-triazol
293		3-(9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol

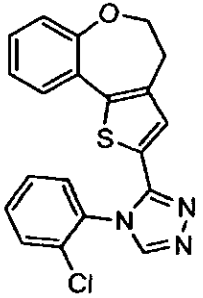
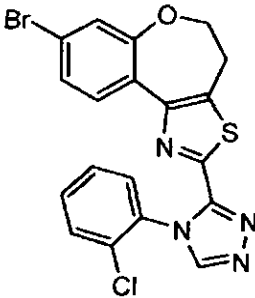
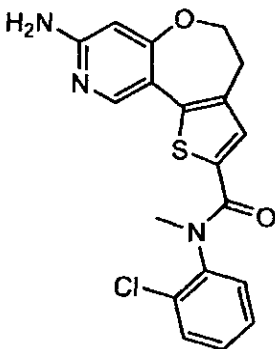
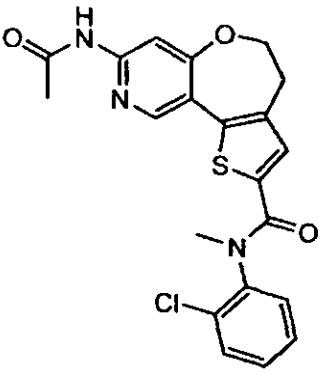
Nº	Estructura	Nombre
294		5-(2-Cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazol
295		2-(4-(2-Clorofenil)-5 -oxo-4,5 -dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenc o[b]tieno[2,3-d] oxepin-8-carboxamida
296		N-(2-aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-tr iazol-3-il)-4,5-dihidrobenc o [b] tieno [2,3-d]oxepin-8 -carboxamida
297		(2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido 8-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

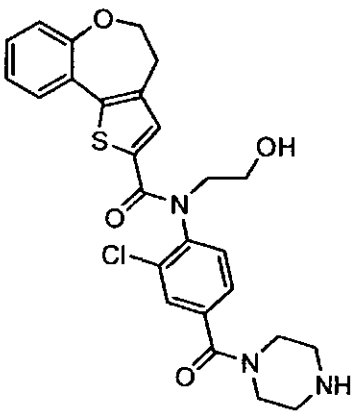
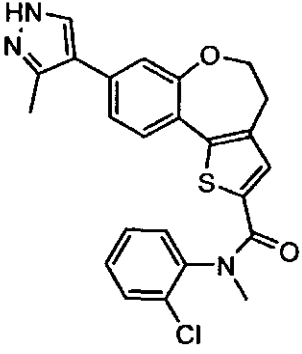
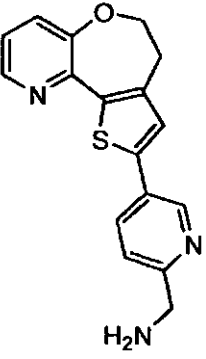
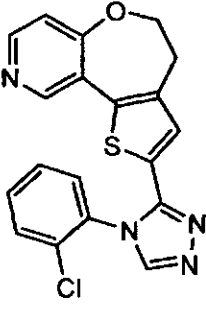
N°	Estructura	Nombre
298		N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
299		(2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido 8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
300		N2-(2-clorofenil)-N9-etil-N2-metil-4,5-dihidro benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida
301		N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-9-(piperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-Ccirboxamida

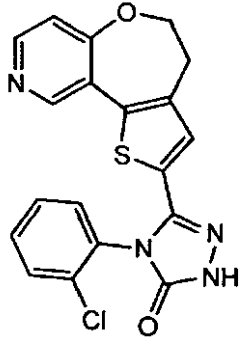
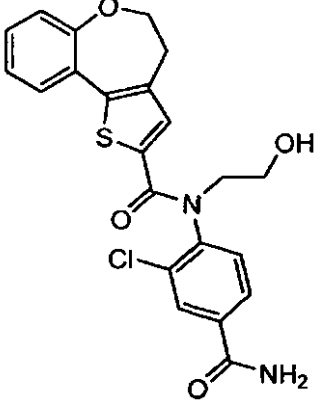
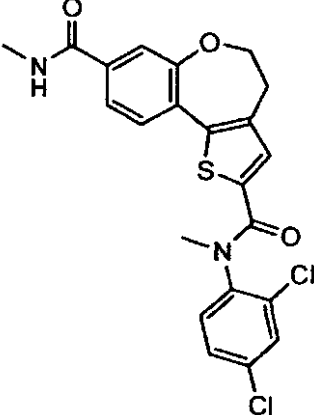
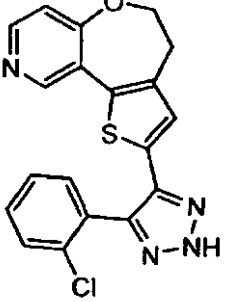
N°	Estructura	Nombre
302		N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
303		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8-carboxamida
304		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-8 -carboxamida
305		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

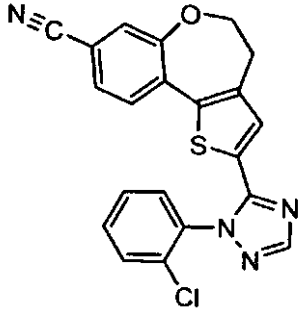
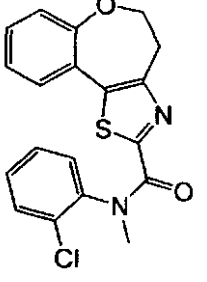
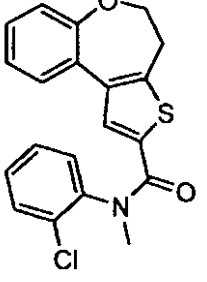
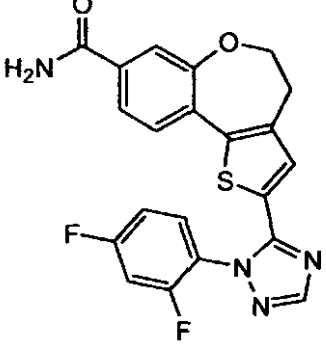
Nº	Estructura	Nombre
306		N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5 -dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida
307		5-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tien o[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4- triazol-3-amina
308		5-(6,7-Dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin- 9-il)-2-acetaminopiridina

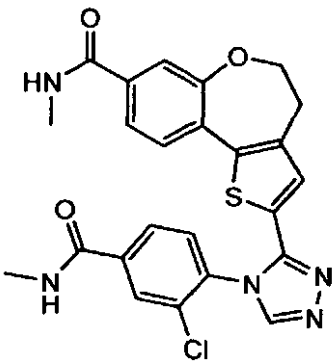
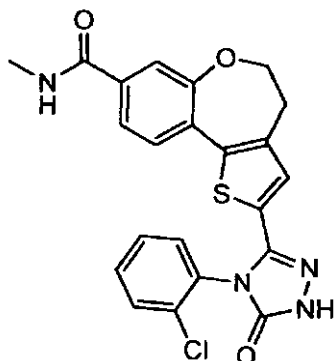
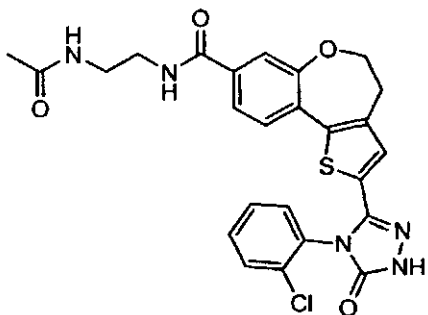
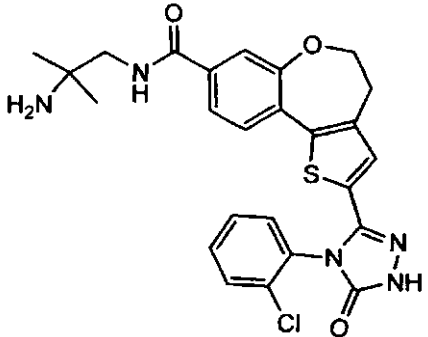
N°	Estructura	Nombre
309		N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(3-hidroxi-metil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida
310		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
311		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-((R)-2-hidroxi-propil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
312		2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

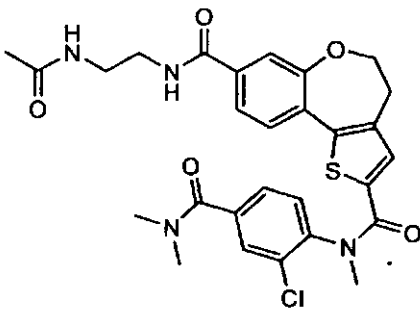
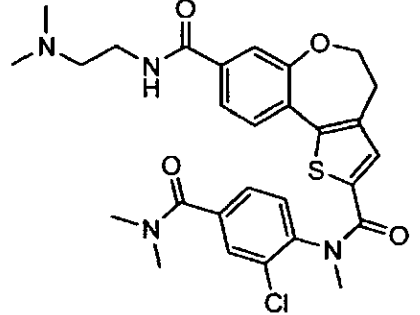
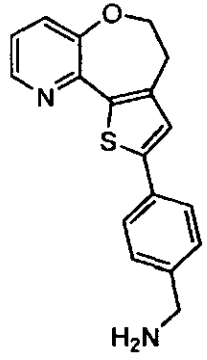
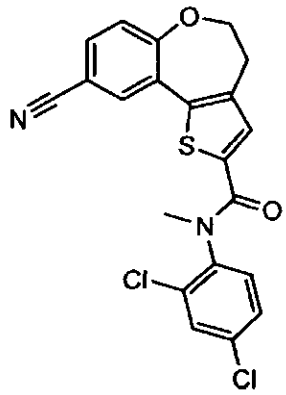
N°	Estructura	Nombre
313		4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol
314		8-bromo-2-[4-(2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]az uleno
315		N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-amino-4,5-dihidro pirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxami da
316		N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-acetamino-4,5-dih idropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carbox amida

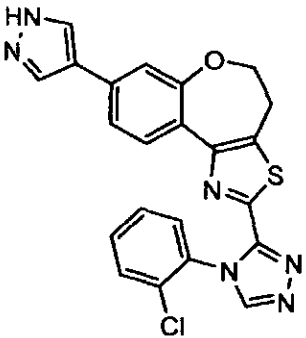
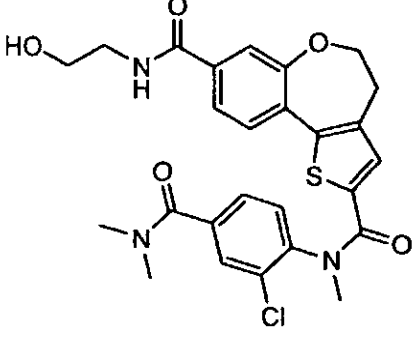
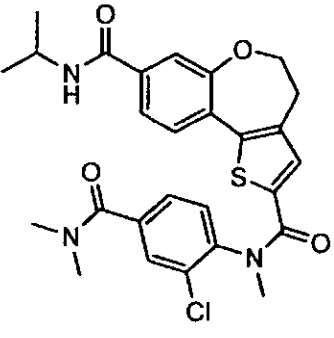
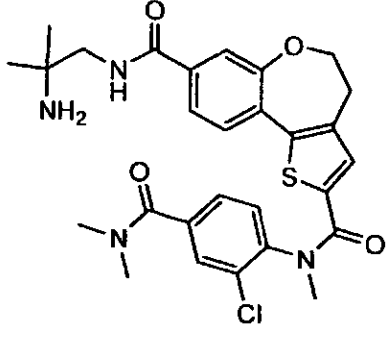
Nº	Estructura	Nombre
317		N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
318		N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
319		5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-metilamina
320		3-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol

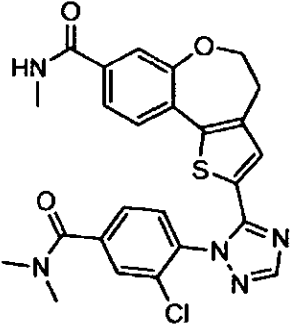
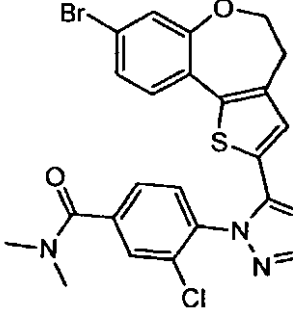
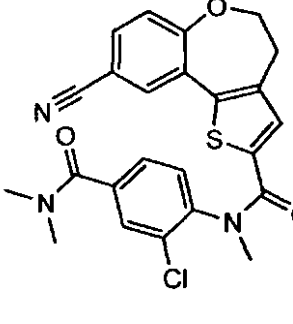
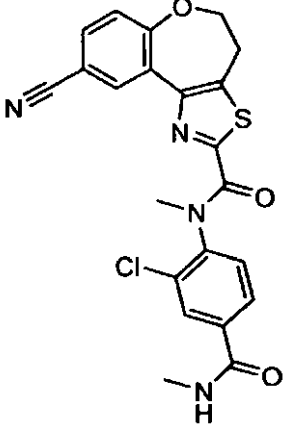
N°	Estructura	Nombre
321		3-(4,5-Dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
322		N-(4-Carbamoil-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
323		N2-(2,4-Diclorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
324		4-(4,5-Dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol

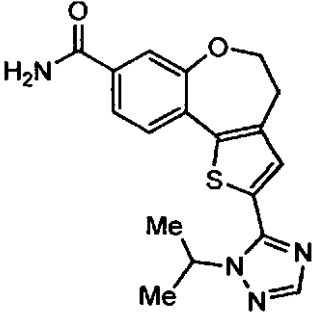
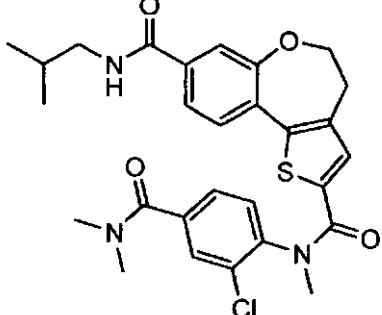
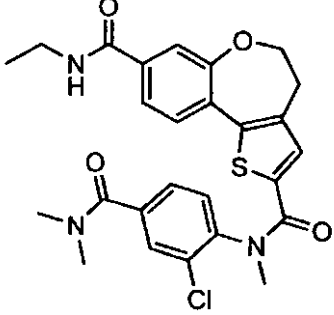
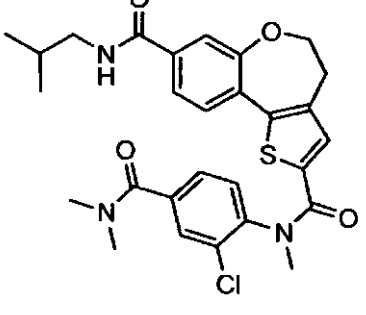
Nº	Estructura	Nombre
325		2-(1-(2-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
326		(2-Cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azulen o-2-carboxílico
327		N-(2-Clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [3,2-d] oxepin-2-carboxamida
328		2-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

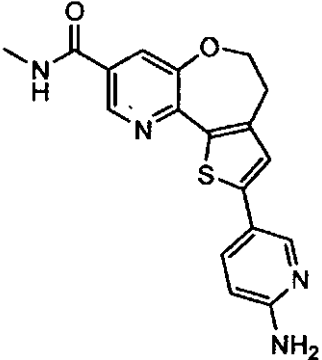
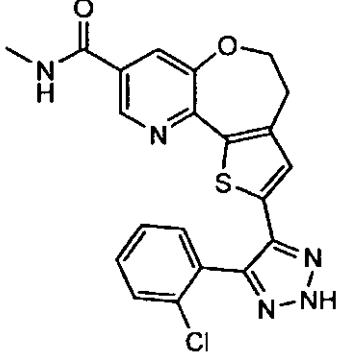
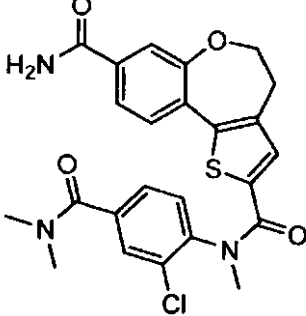
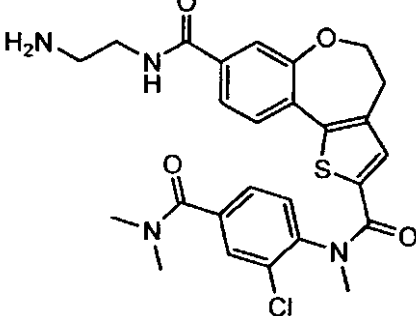
Nº	Estructura	Nombre
329		2-(4-(2-Cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d] oxepin-8-carboxamida
330		2-(4-(2-Clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
331		N-(2-Acetamidoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
332		N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

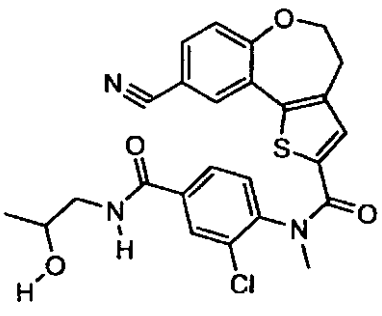
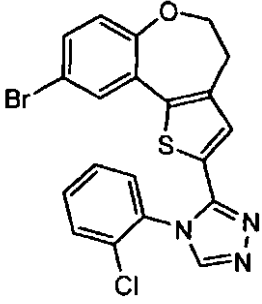
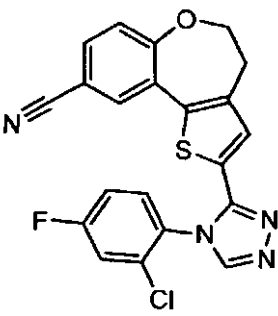
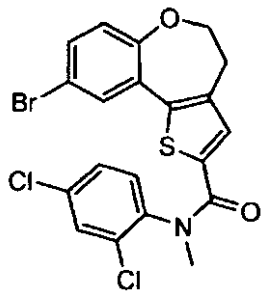
N°	Estructura	Nombre
333		N8-(2-acetamidoetil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno [2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
334		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
335		5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)bencen-2-metilamina
336		9-Ciano-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida

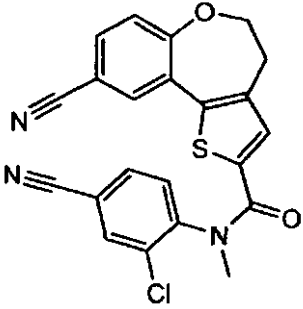
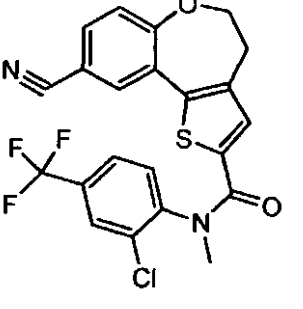
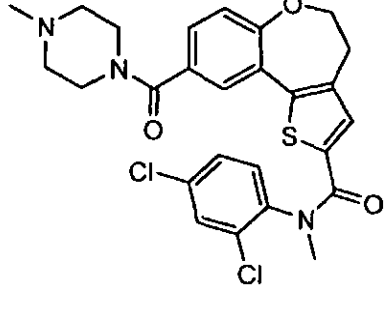
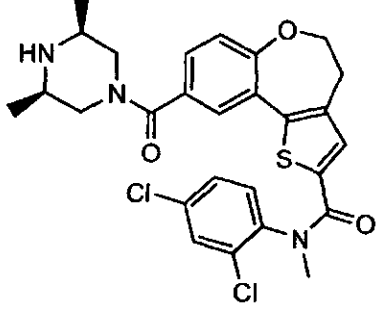
N°	Estructura	Nombre
337		3-(8-(Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol
338		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-hidroxietil)-N2-metil-4,5-dihidrobzeno[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
339		N2-(2-Cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-iso propil-N2-metil-4,5-dihidrobzeno[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
340		N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobzeno[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

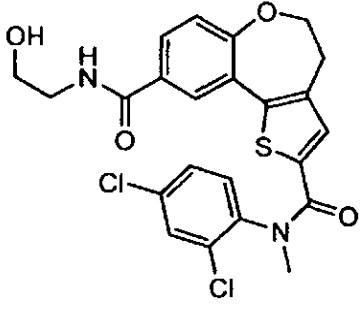
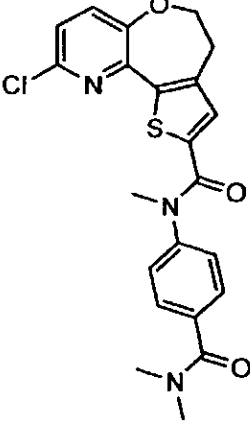
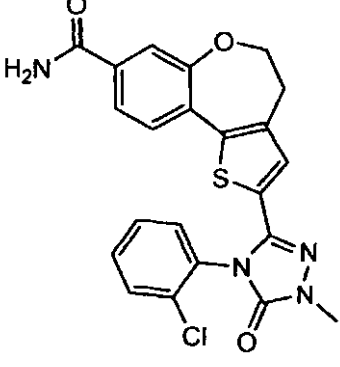
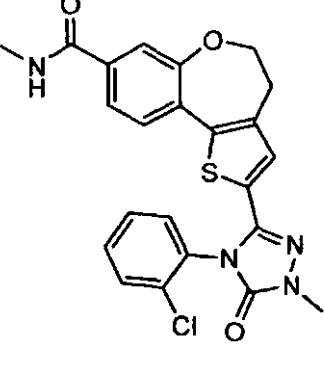
N°	Estructura	Nombre
341		2-(1-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobencob[tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
342		4-(5-(8 -bromo-4,5 -dihidrobencob[tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1 ,2,4-triazol-1-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamid a
343		N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobencob[tieno[2,3-d]oxepi n-2-carboxamida
344		2-(9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-ben zo[e]azuleno)-N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)f enil)-N-metil-carboxamida

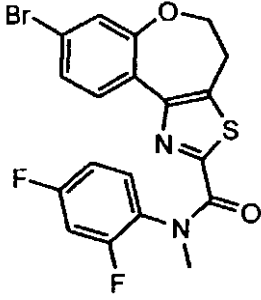
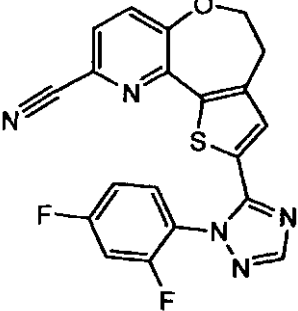
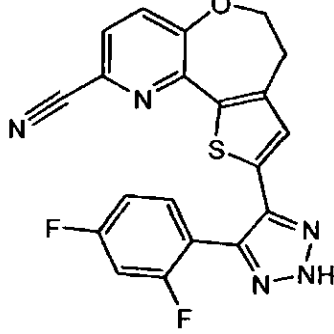
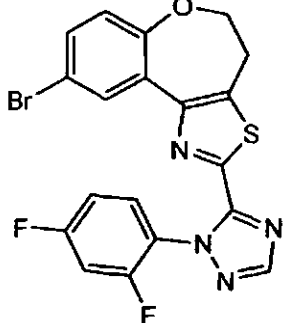
N°	Estructura	Nombre
345		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
346		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
347		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
348		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

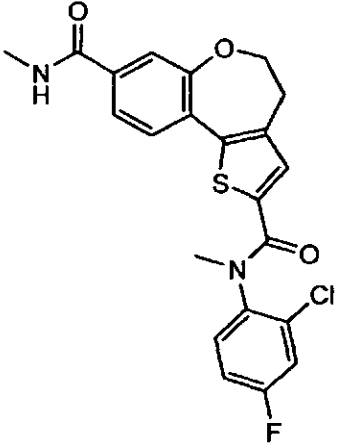
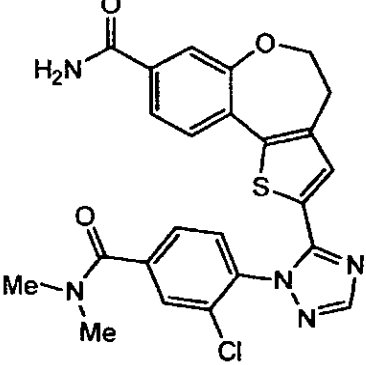
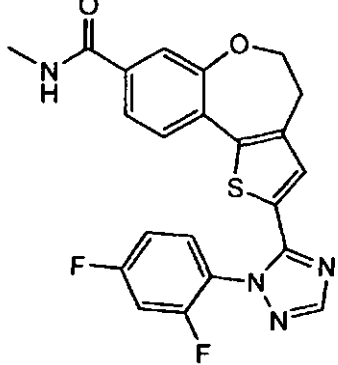
N°	Estructura	Nombre
349		5-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina
350		4-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol
351		N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
352		N8-(2-aminoetil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

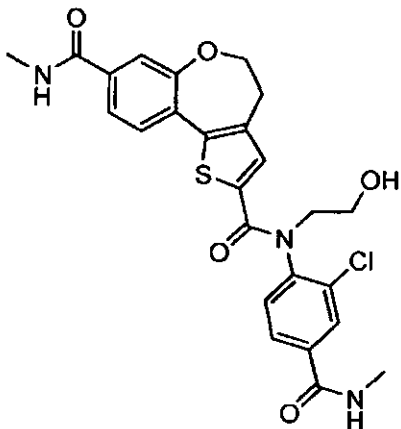
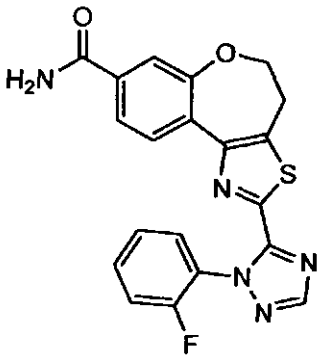
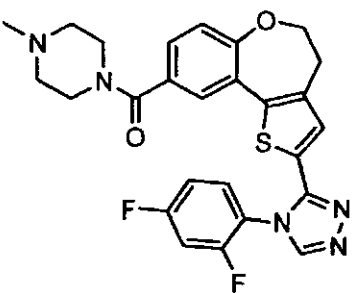
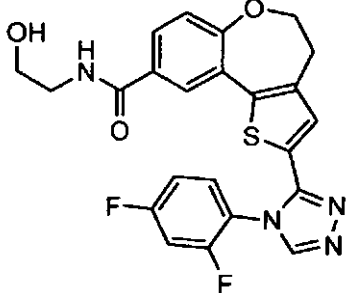
N°	Estructura	Nombre
353		N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
354		3-(9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol
355		2-(4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carbonitrilo
356		9-bromo-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

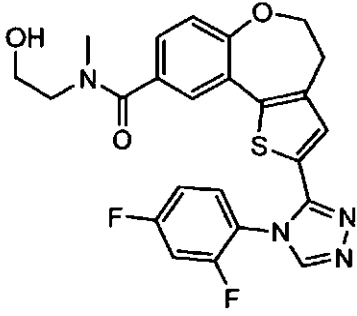
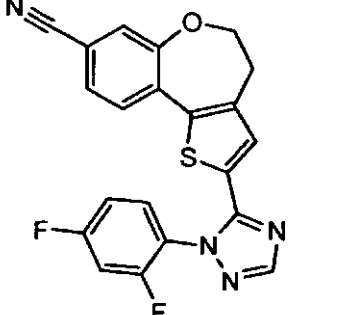
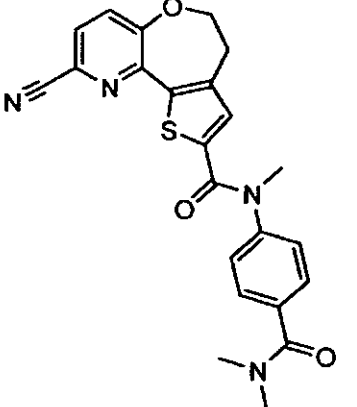
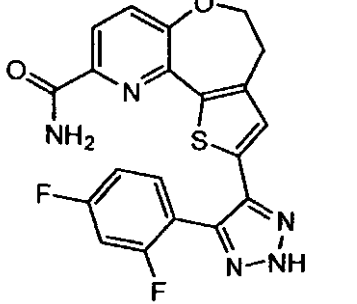
N°	Estructura	Nombre
357		N-(2-Cloro-4-cianofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
358		N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
359		N-(2,4-diclorofenil)-N-nietil-9-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida
360		N-(2,4-diclorofenil)-9-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida

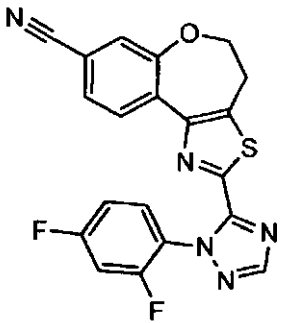
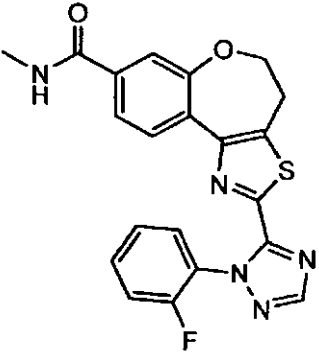
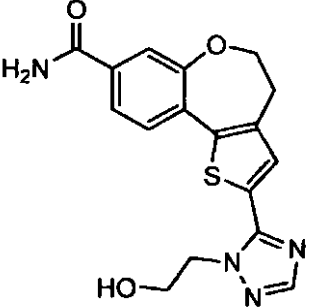
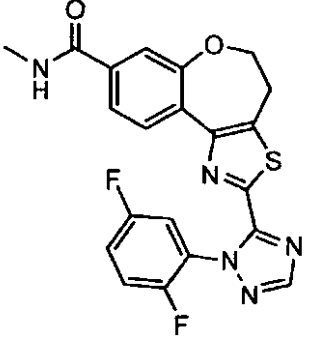
N°	Estructura	Nombre
361		N2-(2,4-diclorofenil)-N9-(2-hidroxietyl)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida
362		N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida
363		2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8-carboxamida
364		2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

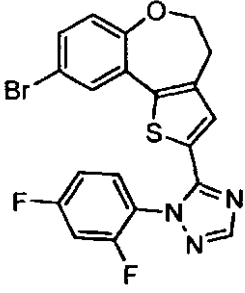
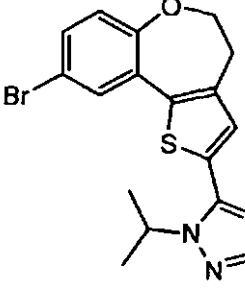
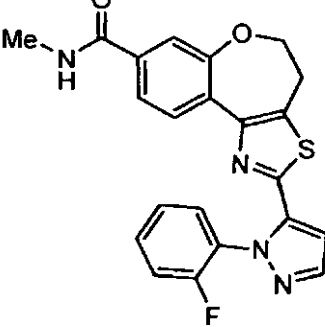
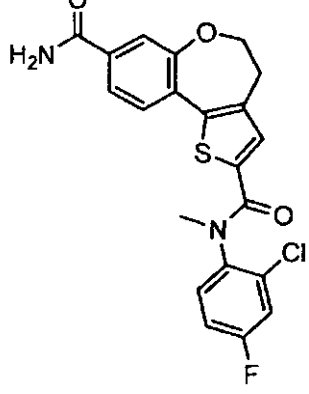
N°	Estructura	Nombre
365		2-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-be nzo[e]azuleno)-N-(2,4-difluoro)fenil)-N-metil- carboxamida
366		3-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d] oxepin-9-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-tria zol
367		4-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d] oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-tria zol
368		3-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-be nzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2 ,4-triazol

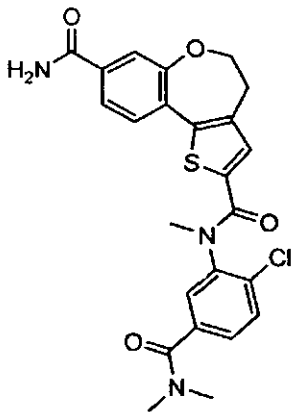
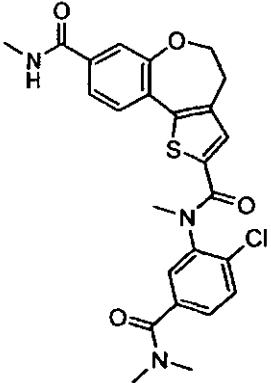
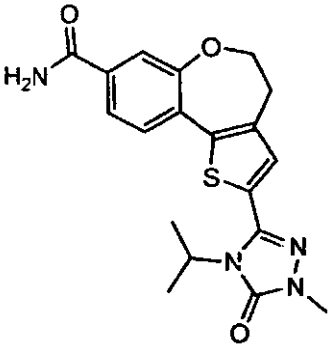
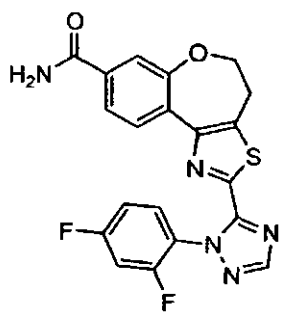
N°	Estructura	Nombre
369		N2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarb oxamida
370		2-(1-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8-carboxamida
371		2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-me til-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8 carboxamida

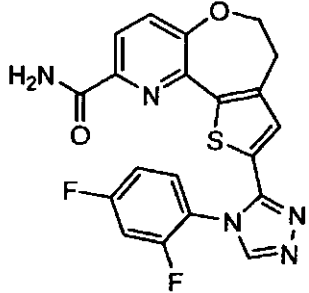
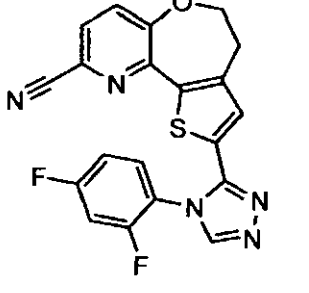
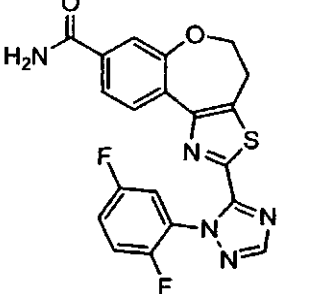
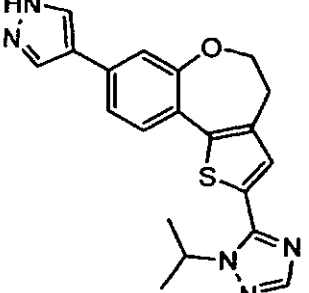
N°	Estructura	Nombre
372		N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2-(2-hidroxi-etil)-N8-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
373		3-(8-Carbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
374		(2-(4-(2,4-Difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
375		2-(4-(2,4-Difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida

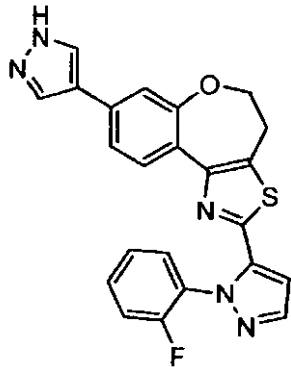
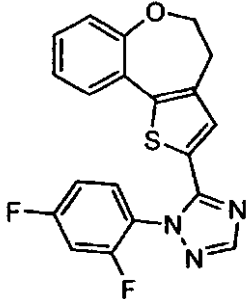
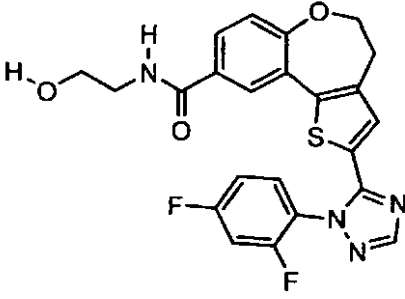
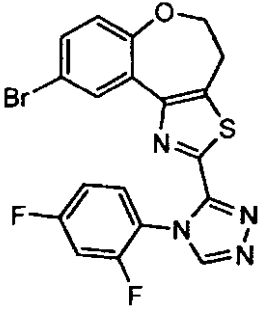
N°	Estructura	Nombre
376		2-(4-(2,4-Difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida
377		2-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
378		N-(4-(Dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida
379		4-(2-Carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3,4-triazol

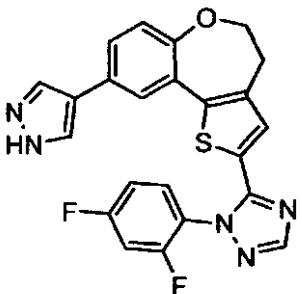
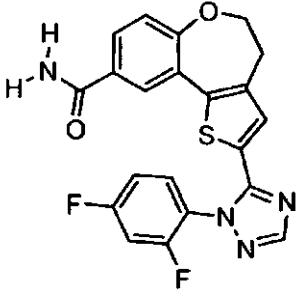
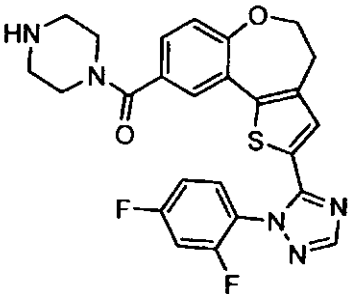
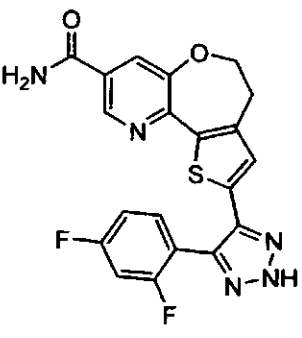
N°	Estructura	Nombre
380		3-(8-Ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
381		3-(8-Metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
382		2-(1-(2-Hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
383		3-(8-Metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol

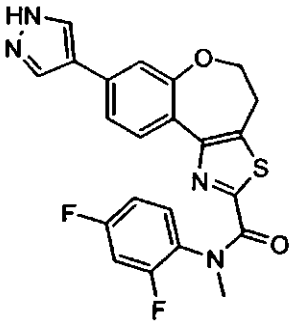
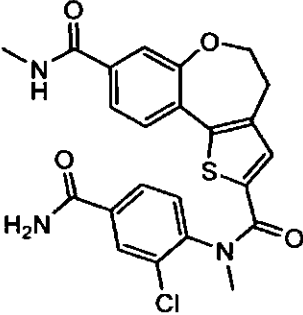
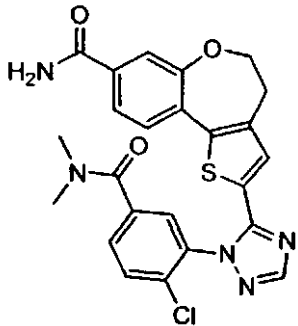
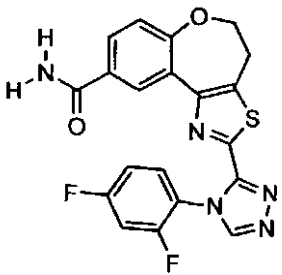
N°	Estructura	Nombre
384		5-(9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
385		5-(9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol
386		3-(8-Metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2H-pirazol
387		N2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

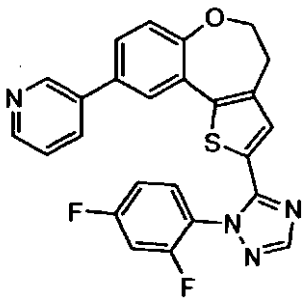
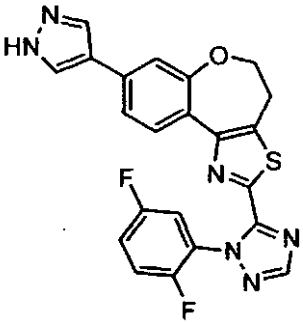
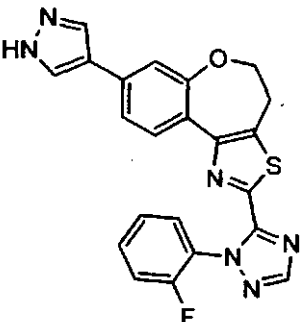
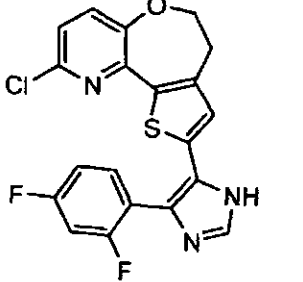
N°	Estructura	Nombre
388		N2-(2-Chloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5 -dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
389		N2-(2-Chloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2,N8 -dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
390		2-(4-Isopropil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
391		3-(8-Carbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol

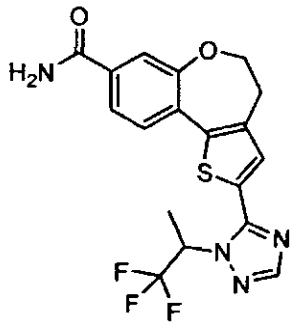
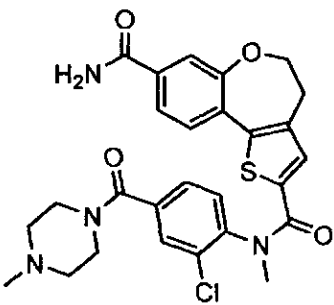
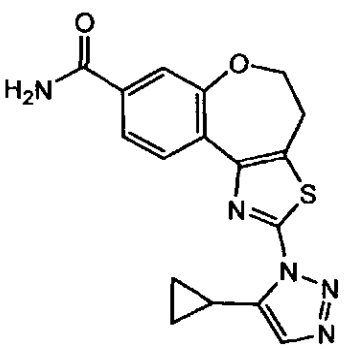
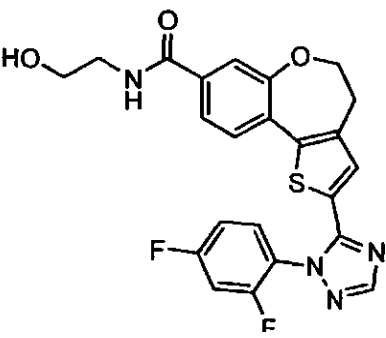
N°	Estructura	Nombre
392		3-(2-Carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
393		3-(2-Ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol
394		3-(8-Carbamoyl-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol
395		5-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol

N°	Estructura	Nombre
396		3-(8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2H-pirazol
397		1-(2,4-difluorofenil)-5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol
398		2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida
399		9-Bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

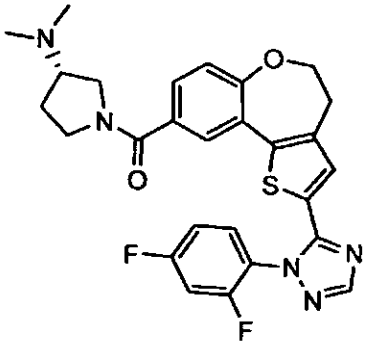
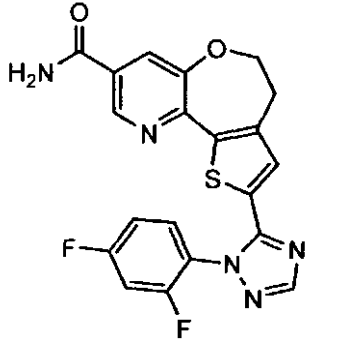
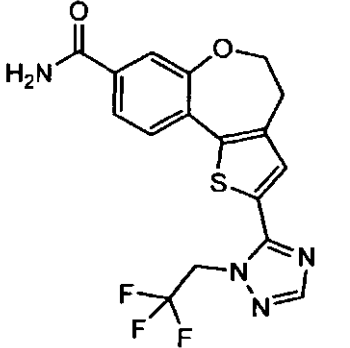
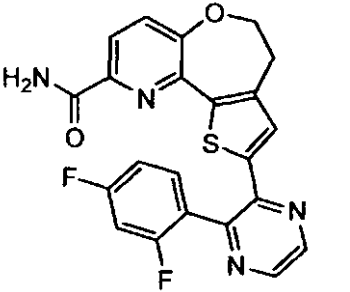
N°	Estructura	Nombre
400		5-(9-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
401		2-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9 carboxamida
402		(2-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(piperazin-1-il)metanona
403		4-(3-carbamoil-6,7-dihidropirido [3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3,4-triazol

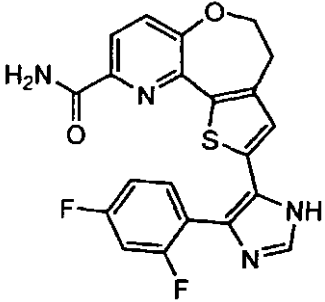
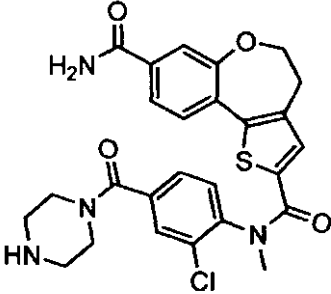
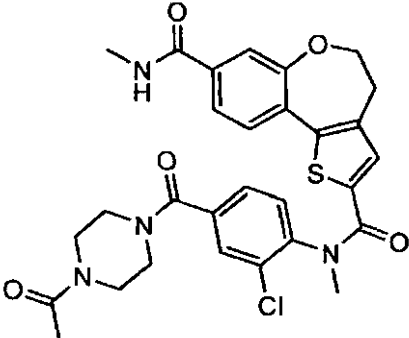
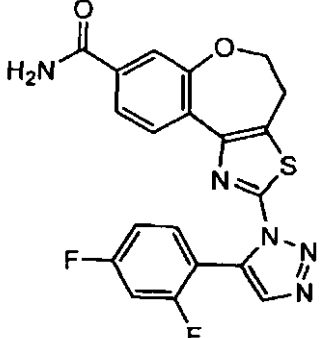
Nº	Estructura	Nombre
404		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-amida del ácido 8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-aza-3-tia-benzo[e] azuleno-2-carboxílico
405		N2-(4-carbamoyl-2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
406		2-(1-(2-Cloro-5-(dimetilcarbamoyl)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8 carboxamida
407		Amida del ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico

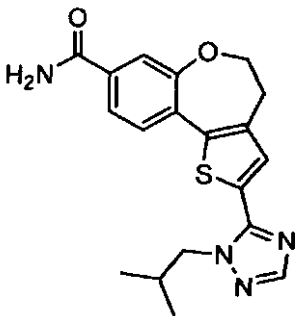
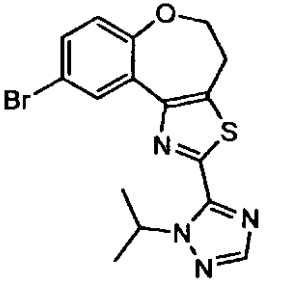
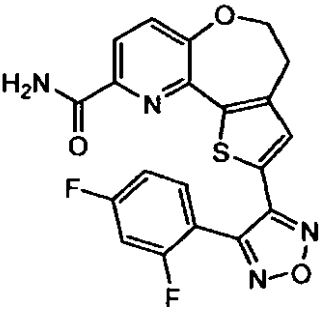
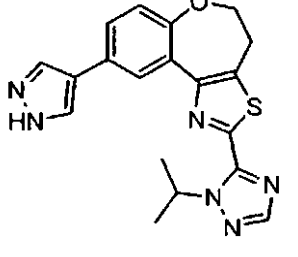
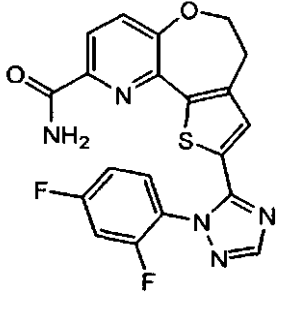
N°	Estructura	Nombre
408		3-(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridina
409		8-(1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
410		8-(1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
411		5-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol

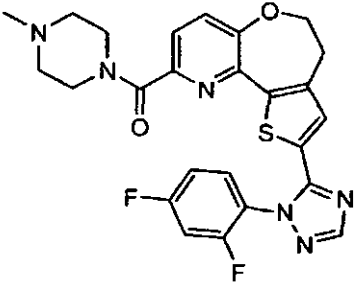
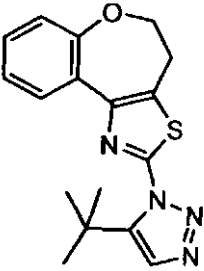
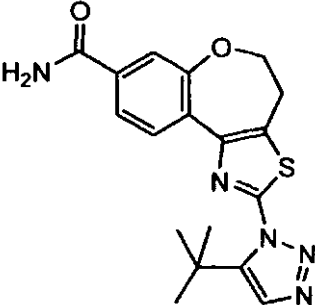
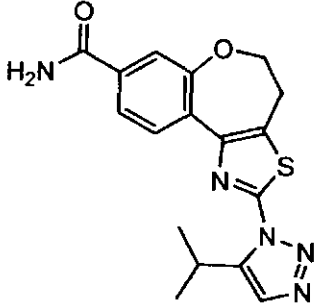
Nº	Estructura	Nombre
412		2-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
413		N2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
414		amida del ácido 2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
415		2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

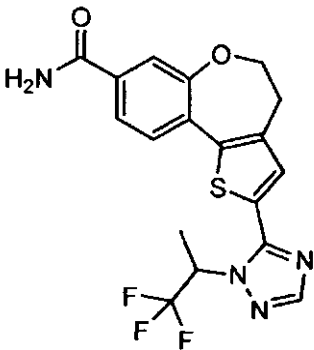
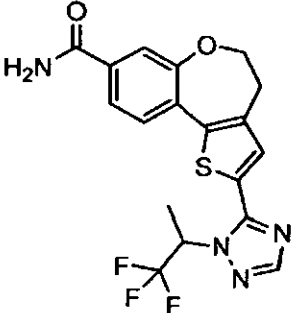
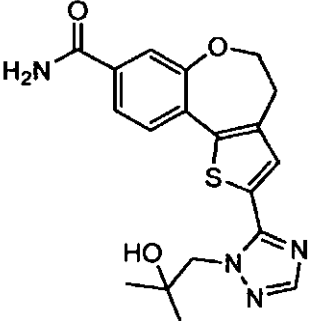
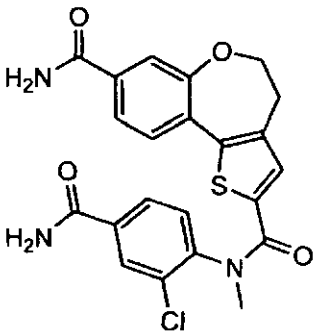
Nº	Estructura	Nombre
416		N-(2-acetamidoetil)-2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
417		2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
418		(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona
419		2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida

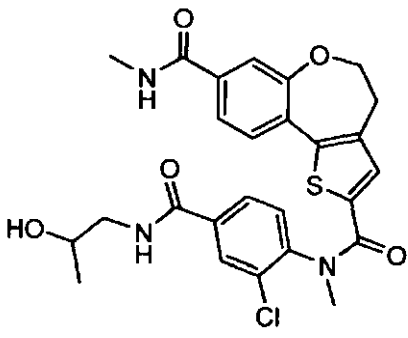
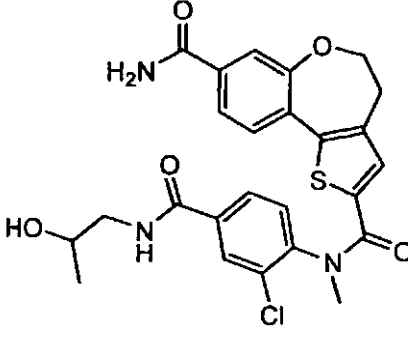
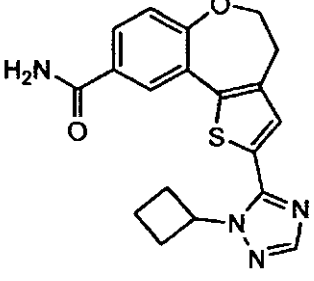
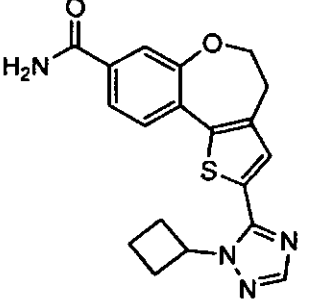
N°	Estructura	Nombre
420		(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)((S)-3-(dimetilamino)pirroli din-1-il)metanona
421		5-(3-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
422		2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
423		2-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-pirazina

N°	Estructura	Nombre
424		5 -(2-carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol
425		N2-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
426		N2-(4-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
427		Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

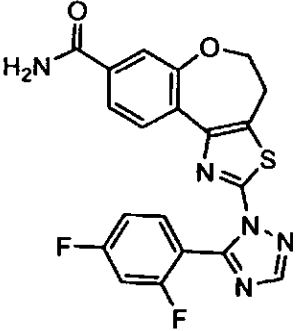
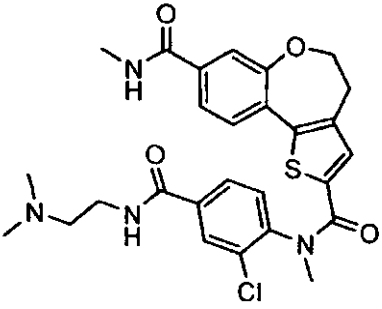
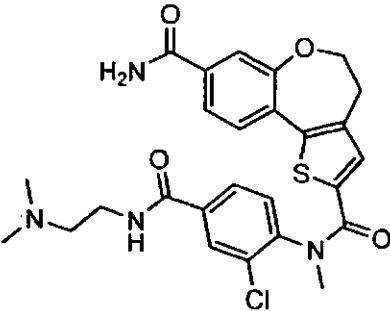
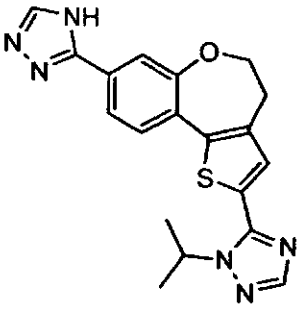
N°	Estructura	Nombre
428		2-(1-isobutyl-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenc o[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
429		9-bromo-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5 -dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
430		4-(2-carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2 ,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-1,2,5-ox adiazol
431		9-(1H-pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazo l-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]a zuleno
432		5-(2-carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2 ,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4 -triazol

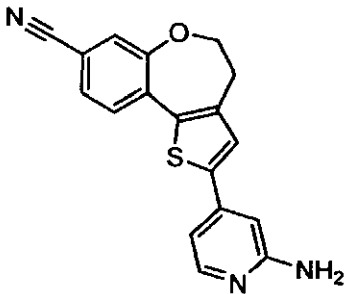
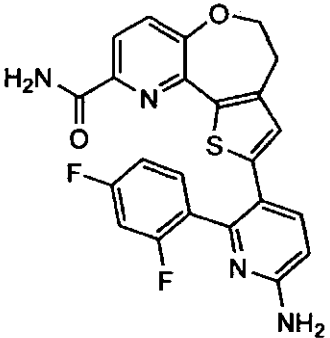
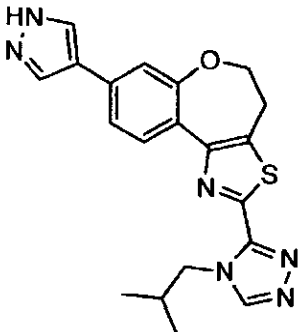
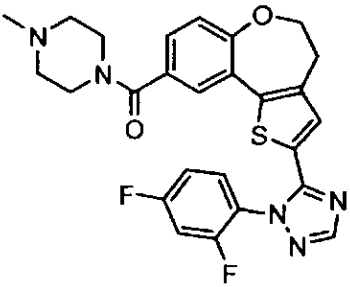
Nº	Estructura	Nombre
433		(9-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
434		2-(5- <i>terc</i> -Butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
435		Amida del ácido 2-(5- <i>terc</i> -Butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
436		Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

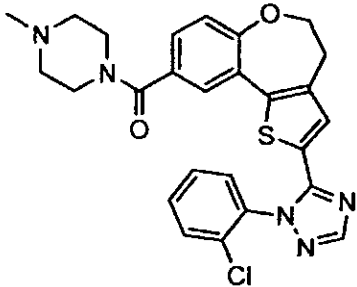
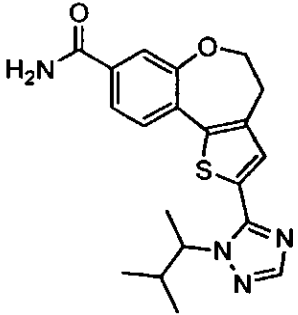
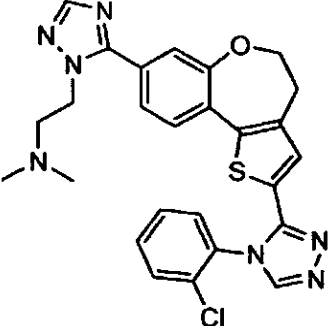
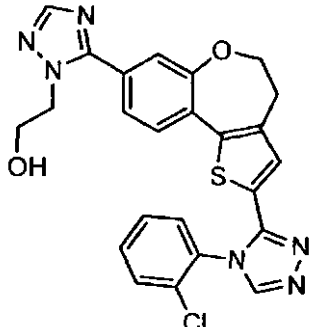
N°	Estructura	Nombre
437		2-(1-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
438		2-(1-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
439		2-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
440		N2-(4-Carbamoil-2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

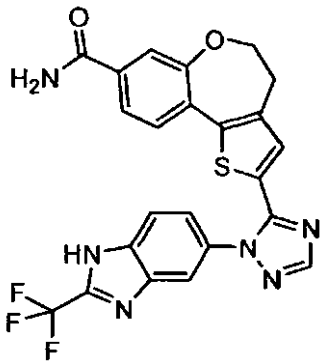
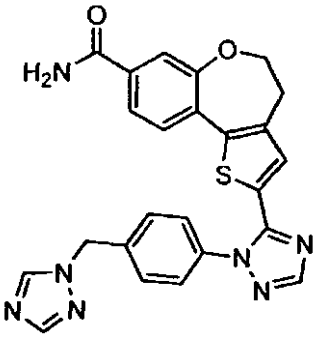
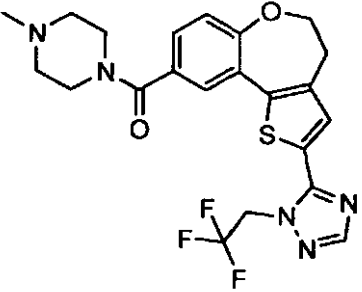
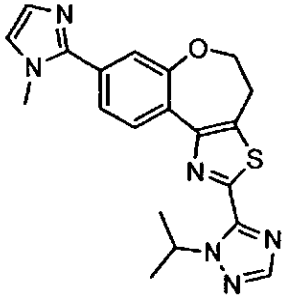
N°	Estructura	Nombre
441		N2-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil) -N2,N8- dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin -2,8-dicarboxamida
442		N2-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil) -N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxe pin-2,8-dicarboxamida
443		2-(1 -ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobe nzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida
444		2-(1-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidr obenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carboxamida

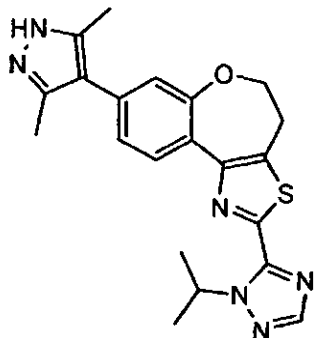
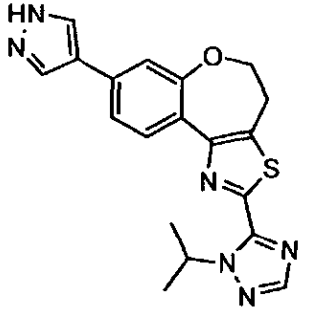
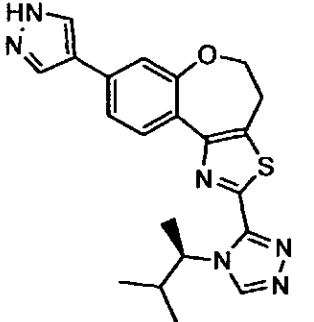
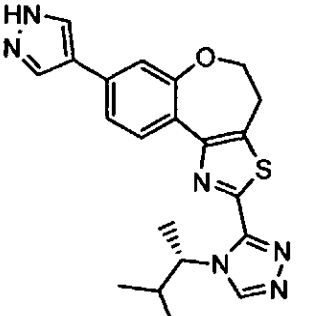
N°	Estructura	Nombre
445		9-(1H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-azabenz[e]azuleno
446		(3-cloro-4-(5-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
447		2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-di hidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
448		(2-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

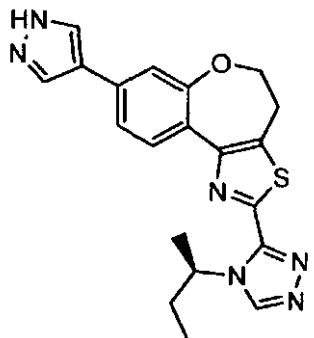
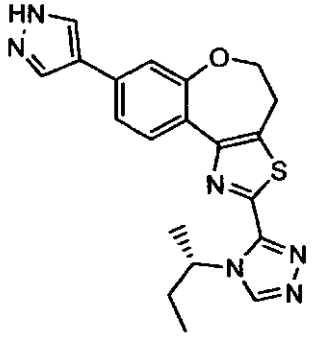
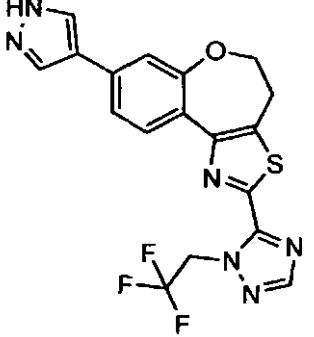
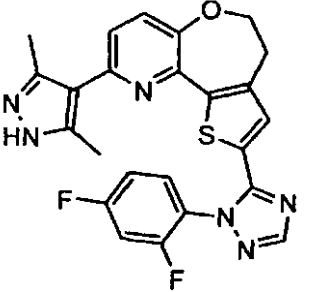
Nº	Estructura	Nombre
449		Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-1- il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azu leno-8-carboxílico
450		N2-(2-Cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tien o[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
451		N2-(2-Cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
452		5-(8-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2, 4-triazol

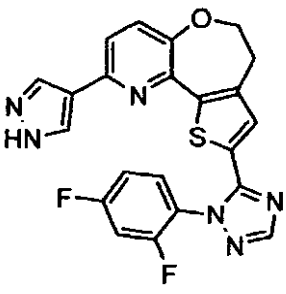
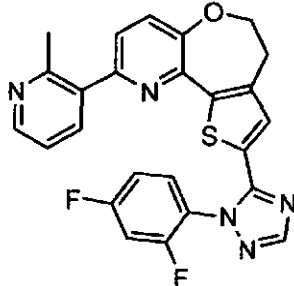
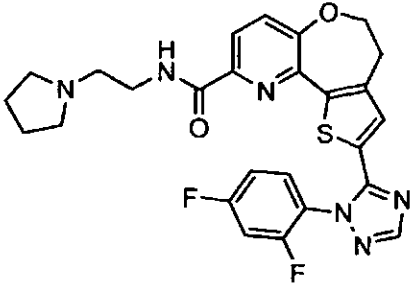
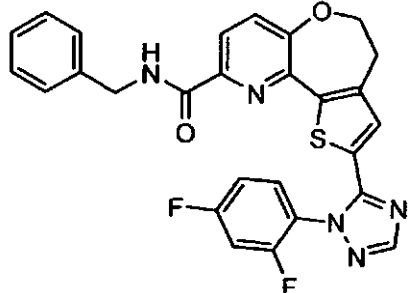
N°	Estructura	Nombre
453		2-(2-Aminopiridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
454		5-(2-Carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina
455		8-(1H-Pirazol-4-il)-(4H-4-isobutil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
456		(2-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metil piperazin-1-il)metanona

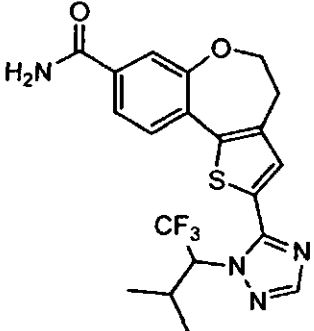
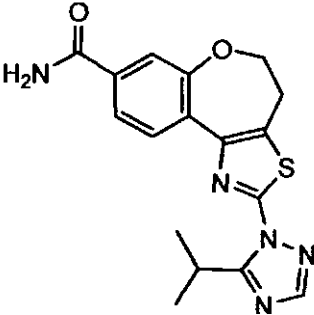
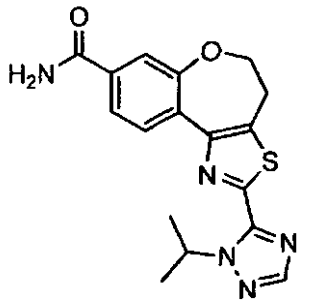
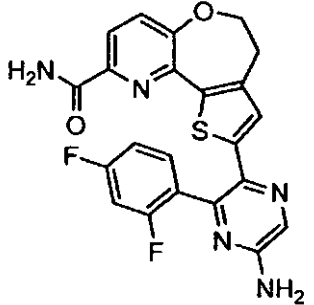
Nº	Estructura	Nombre
457		(2-(1-(2-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
458		2-(1-(3-Metilbutan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
459		2-(5-(2-(4-(2-Clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina
460		2-(5-(2-(4-(2-Clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol

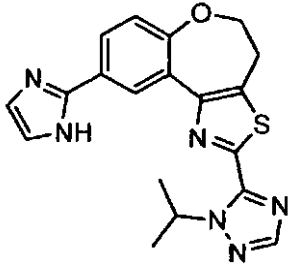
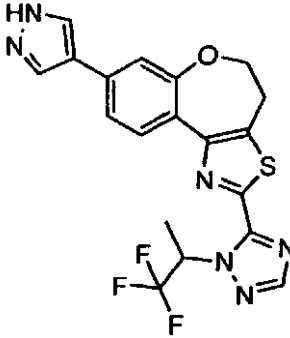
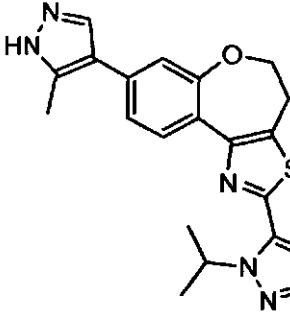
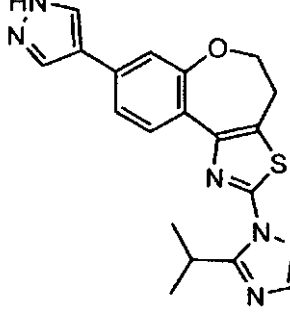
N°	Estructura	Nombre
461		2-(1-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
462		2-(1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
463		(4-Metilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)metanona
464		8-(1-Metilimidazol-2-il)-(4H-4-isopropil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

N°	Estructura	Nombre
465		8-(1H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
466		8-(1H-Pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
467		8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(<i>R</i> -1-metilisobutil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
468		8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(<i>S</i> -1-metilisobutil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

Nº	Estructura	Nombre
469		8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(<i>R</i> -1-metilpropil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
470		8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(<i>S</i> -1-metilpropil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
471		8-(1H-Pirazol-4-il)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
472		5-(2-(1H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-6,7-dihidropirido [3,2-b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol

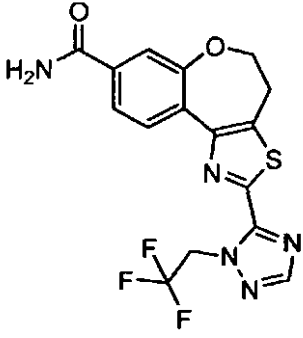
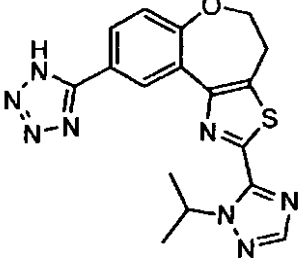
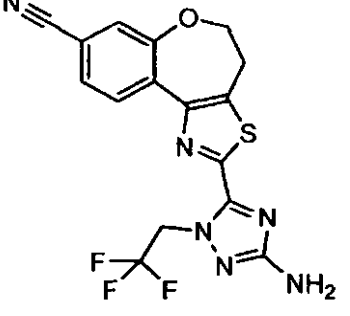
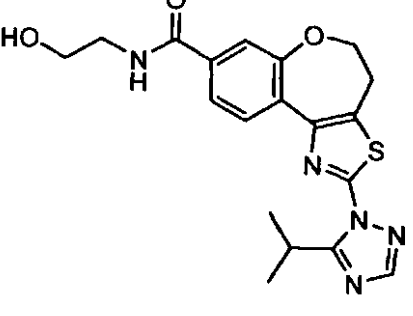
N°	Estructura	Nombre
473		5-(2-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
474		5-(2-(2-Metilpirid-3-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
475		5-(2-(N-2-(pirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
476		5-((2-N-Bencilcarbamoil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol

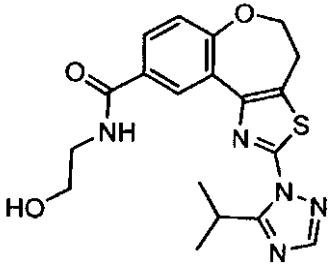
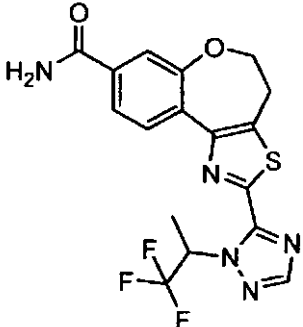
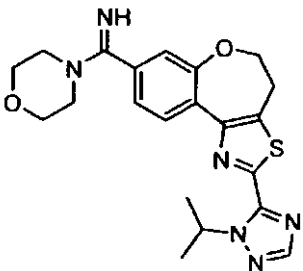
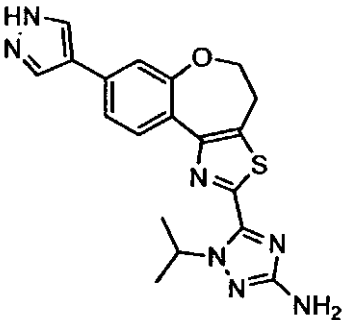
Nº	Estructura	Nombre
477		2-(1-(1,1,1-Trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
478		Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
479		8-Carbamoil-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
480		2-(2-Carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-5-aminopirazina

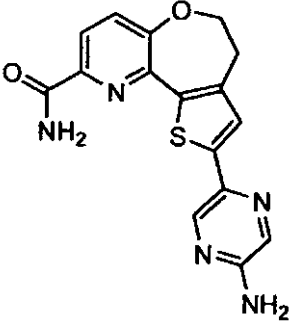
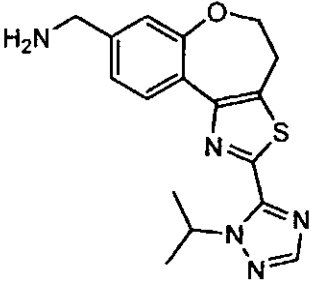
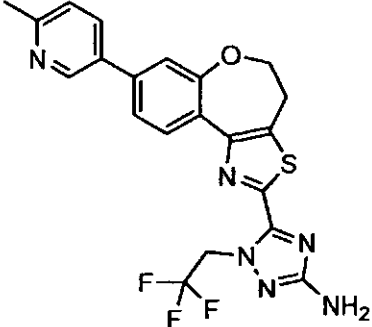
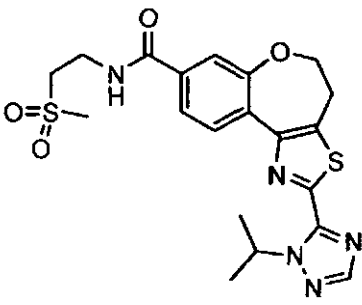
N°	Estructura	Nombre
481		9-(imidazo-2-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5 -dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
482		8-(1H-Pirazol-4-il)-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
483		8-(1H-5-metil-pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
484		2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno

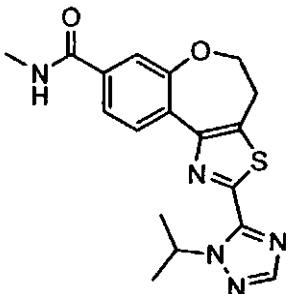
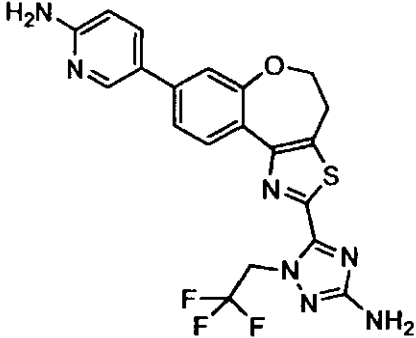
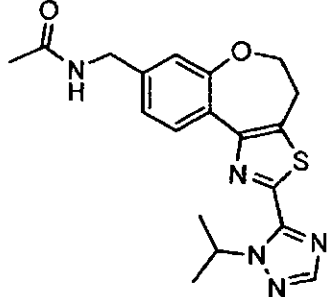
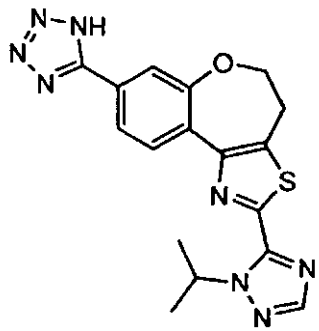
Nº	Estructura	Nombre
485		8-(Imidazo-2-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
486		8-(2-Amino-pirid-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
487		9-(Carbamoyl)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
488		8-(1 H-Pirazol-4-il)-(1-ciclopropilmetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
489		2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

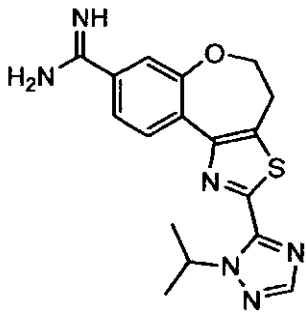
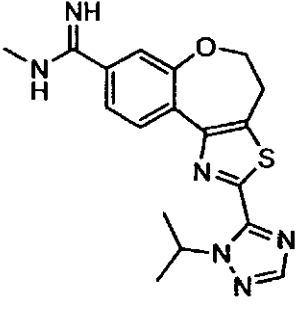
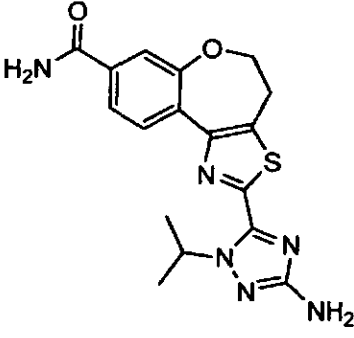
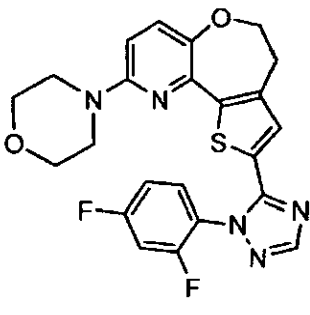
Nº	Estructura	Nombre
490		Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5- -dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9- -carboxílico
491		8-(1H-pirazol-4-il)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
492		8-(Metilcarbamato)-(1- isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6- oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
493		9-(2-Amino-pirid-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5- -dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
494		8-(1H-Pirazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

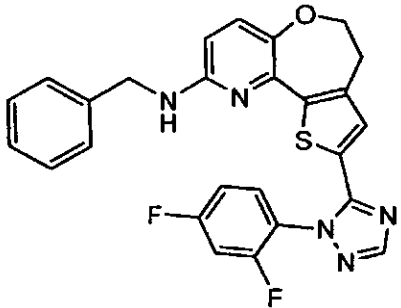
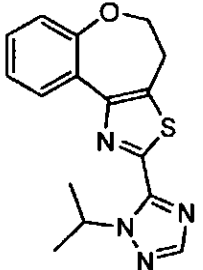
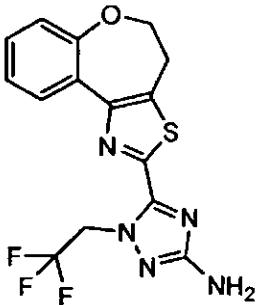
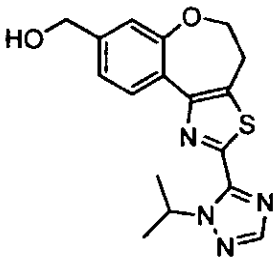
Nº	Estructura	Nombre
495		8-(Carbamoyl)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
496		9-(Tetrazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
497		8-(Ciano)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
498		(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

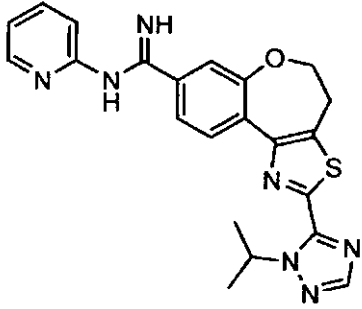
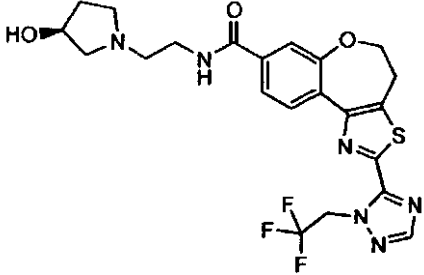
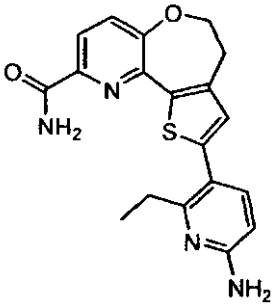
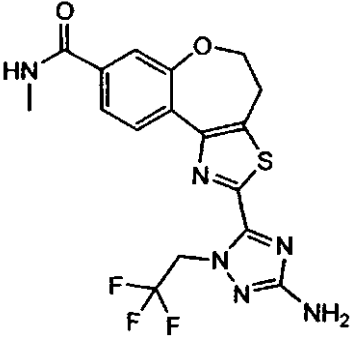
N°	Estructura	Nombre
499		(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico
500		8-(Carbamoil)-((1, 1, 1-trifluoropropan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
501		8-(Morfolinometanimina)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
502		8-(1H-Pirazol-4-il)-(2-isopropil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

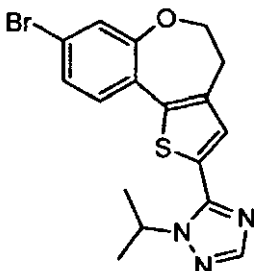
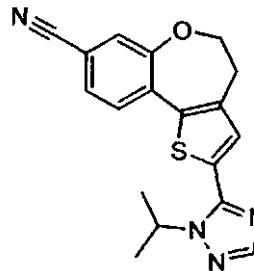
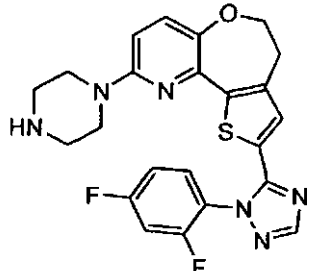
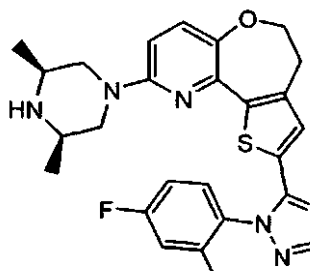
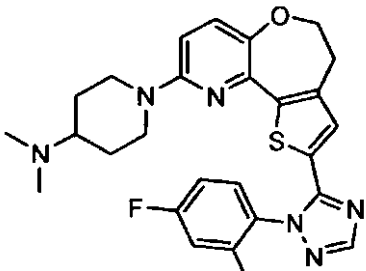
Nº	Estructura	Nombre
503		2-(2-Carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-aminopirazina
504		8-(Aminometil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
505		8-(6-Metilpirid-3-il)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
506		8-((2-Metilsulfoniletil)-amida)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

N°	Estructura	Nombre
507		8-(Metilcarbamoil)-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
508		8-(2-Aminopirid-5-il)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
509		8-(Acetamidometil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
510		8-(Tetrazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

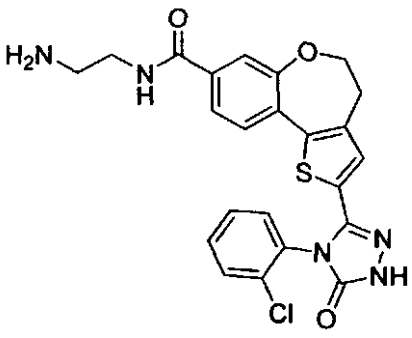
N°	Estructura	Nombre
511		8-(Formamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
512		8-(Metilformamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
513		8-(Carbamoil)-(2-isopropil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno
514		5-(2-(Morfolin-4-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol

N°	Estructura	Nombre
515	76858 	5-(2-(N-bencilamino)-6,7-dihidropirido [3,2-b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2 ,4-triazol
516		(2-Isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro- 6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno
517		(2-Trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)- 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen o
518		8-(Hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3 -il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azul eno

N°	Estructura	Nombre
519		8-(N-(pirid-2-il)formamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno
520		8-(N2-(5-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
521		5-(2-Carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-amino-6-etilpiridina
522		8-(Metilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

Nº	Estructura	Nombre
523		5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol
524		2-(1-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobe nzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo
525		5-(2-(N-piperazinil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
526		5-(2-(3R,5S-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dihidropirido [3,2-b] tieno[2,3-d] oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol
527		5-((2-(4-Dimetilamino)piperidin-1-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol

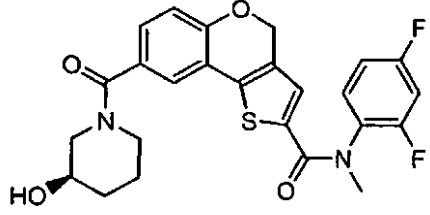
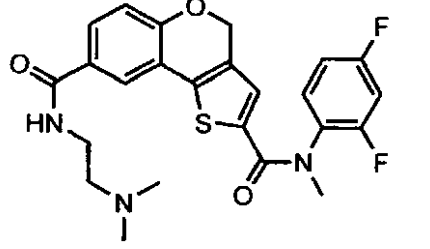
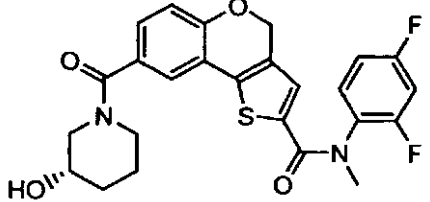
N°	Estructura	Nombre
528		8 -(3-(2-Oxopirrolidin-1-il)propanamidometil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
529		8-(Metilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
530		(2-(2-Isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona
531		9-((2-Metilsulfoniletil)-amida)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
532		3-(9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol

Nº	Estructura	Nombre
533		N-(2-Aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida

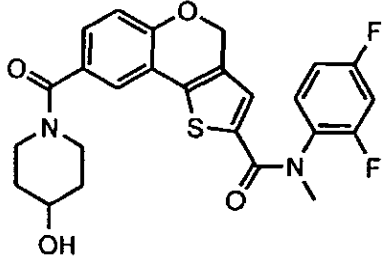
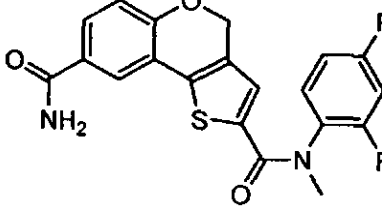
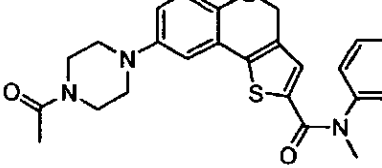
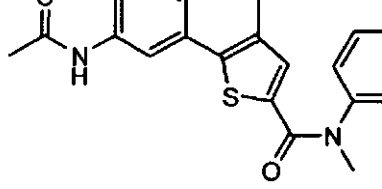
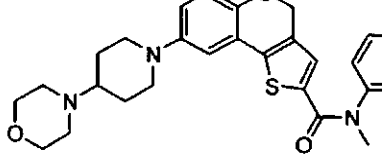
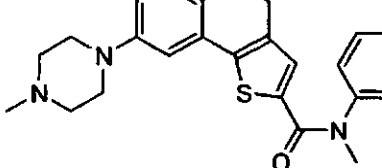
Se prepararon, caracterizaron y se ensayó la actividad inhibidora de PI3K de los compuestos ejemplares de la Fórmula II en la Tabla 2, de acuerdo con los métodos de esta invención y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Version 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

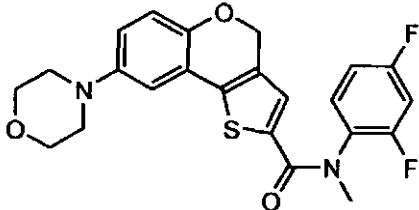
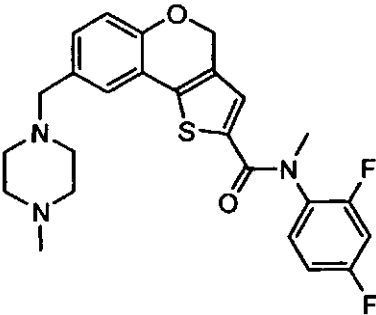
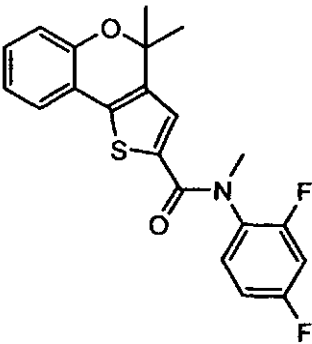
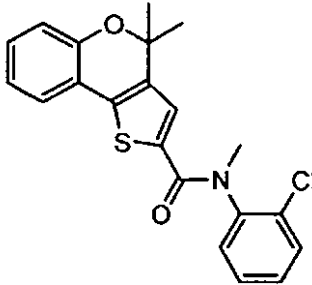
5

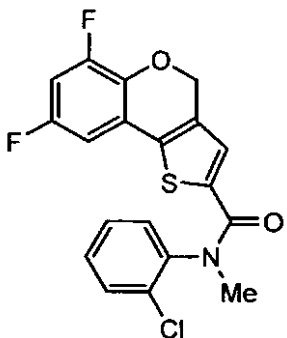
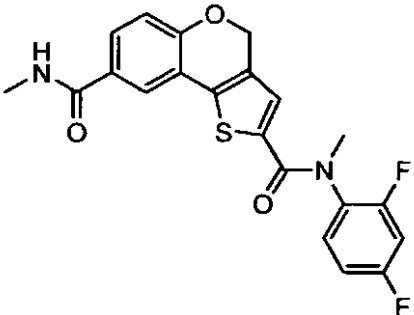
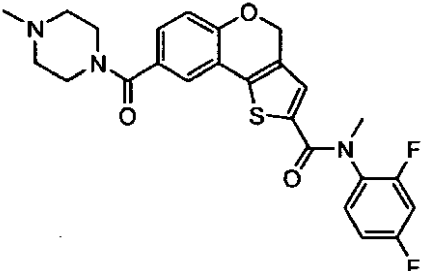
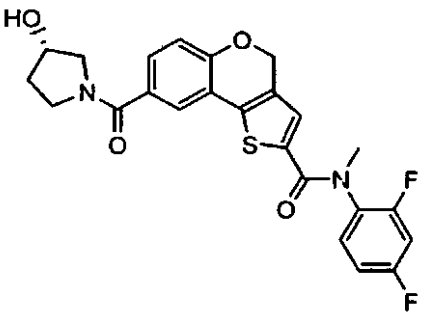
Tabla 2.

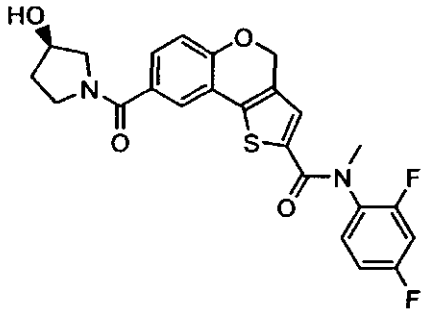
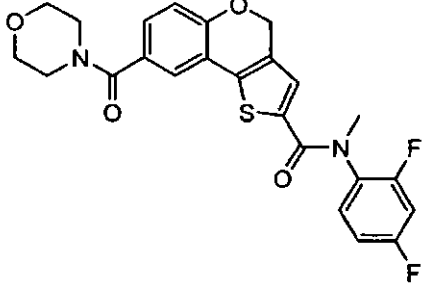
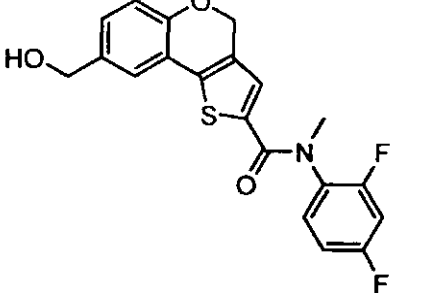
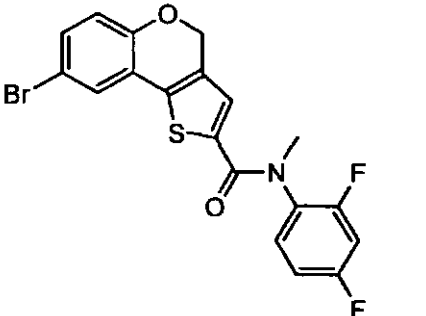
Nº	Estructura	Nombre
105bp		(R)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
109bp		N2-(2,4-difluorofenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida
110bp		(S)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

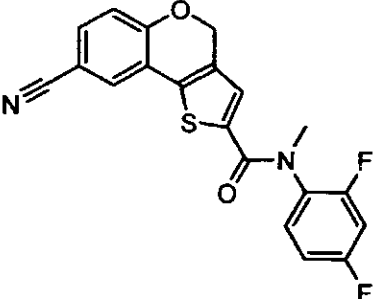
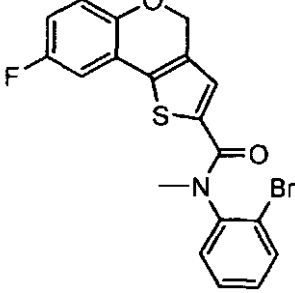
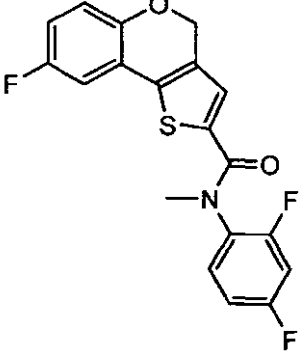
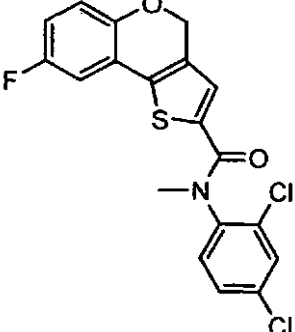
Nº	Estructura	Nombre
111bp		N2-(2,4-Difluorofenil)-N2,N8,N8-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida
112bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
113bp		N-(2,4-Difluorofenil)-8-(2-(dimetilamino)etilamino)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
115bp		(R)-N-(2,4-Difluorofenil)-8-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
116bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(morfolinometil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
117bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

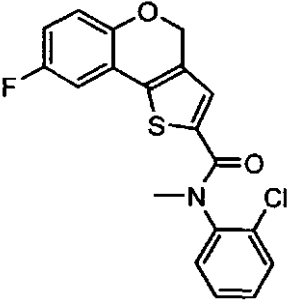
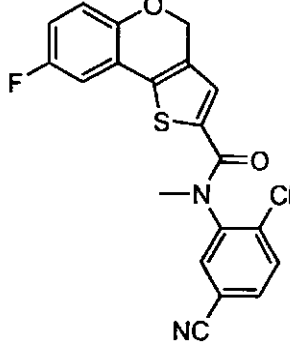
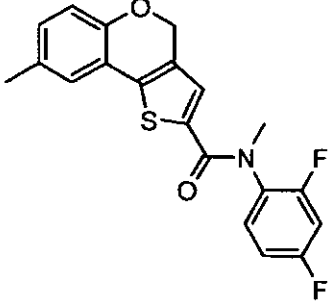
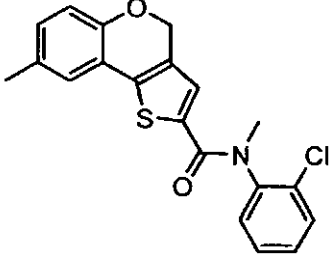
Nº	Estructura	Nombre
118bp		N-(2,4-Difluorofenil)-8-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
119bp		N2-(2,4-Difluorofenil)-N2-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida
120bp		8-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
121bp		8-Acetamido-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
127bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
128bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

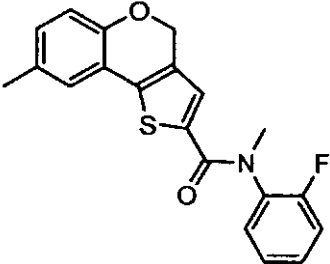
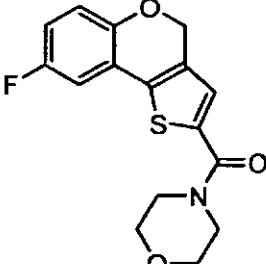
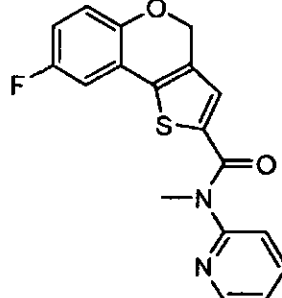
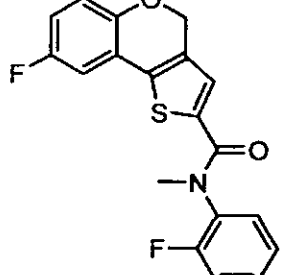
Nº	Estructura	Nombre
129bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-morfolino-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
136bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
140bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N,4,4-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
141bp		N-(2-clorofenil)-N,4,4-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

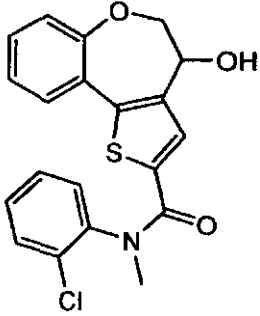
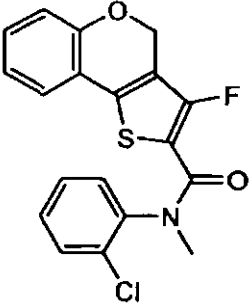
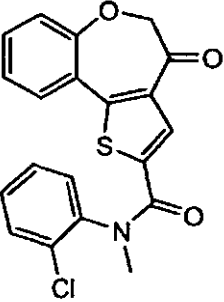
Nº	Estructura	Nombre
142bp		N-(2-Clorofenil)-6,8-difluoro-N-metil-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2-carboxamida
152bp		N2-(2,4-Difluorofenil)-N2,N8-dimetil-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2,8-dicarboxamida
153bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
154bp		(S)-N-(2,4-Difluorofenil)-8-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

Nº	Estructura	Nombre
155bp		(R)-N-(2,4-Difluorofenil)-8-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
158bp		N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-8-(morfolin-4-carbonil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
159bp		N-(2,4-Difluorofenil)-8-(hidroximetil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
160bp		8-Bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

Nº	Estructura	Nombre
161bp		8-Ciano-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
162bp		N-(2-bromofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
163bp		N-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida
164bp		N-(2,4-diclorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida

N°	Estructura	Nombre
165bp		N-(2-clorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2-carboxamida
166bp		N-(2-cloro-5-cianofenil)-8- fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c] cromeno-2-carboxamida
167bp		N-(2,4-difluorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c] cromeno-2-carboxamida
168bp		N-(2-clorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2-carboxamida

N°	Estructura	Nombre
169bp		N-(2-fluorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2-carboxamida
170bp		(8-Fluoro-4H-tieno [3,2-c] cromen-2-il)(morfolino)metanona
171bp		8-Fluoro-N-metil-N-(piridin-2-il)-4H-tieno [3,2-c] cromeno-2-carboxamida
172bp		8-Fluoro-N-(2-fluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2- carboxamida

Nº	Estructura	Nombre
191bz		N-(2-clorofenil)-4-hidroxi-N-metil-4,5- dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida
192bp		N-(2-clorofenil)-3-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromen o-2-carboxamida
193bz		N-(2-clorofenil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida

ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I Y II

Los compuestos de Fórmula I y II de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para un tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden administrarse por administración intralesional, incluyendo perfundir o poner en contacto de otro modo el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferible puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, puede formularse como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se detalla más adelante.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos al día (BID) o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y en el régimen de administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido puede ingerirse diariamente o con una menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse para varios ciclos de terapia.

Métodos de tratamiento con compuestos de fórmula I y fórmula II

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero sin limitación, los que se caracterizan por la sobreexpresión de quinasas de lípidos, por ejemplo la PI3 quinasa. Por consiguiente, otro aspecto de esta invención incluye métodos de tratamiento o prevención de afecciones que pueden tratarse o prevenirse, mediante la inhibición de las quinasas de lípidos, incluyendo PI3. En una realización, el método comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se trata a un paciente humano con un compuesto de Fórmula I y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto de Fórmula I está presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad PI3 quinasa.

Los cánceres que pueden tratarse según los métodos de esta invención incluyen, pero sin limitación mama, ovario, cuello uterino, próstata, testicular, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, tiroideo, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células pilosas, de la cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorrectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se describen en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo un ser humano que sufre dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones que se describen en la presente memoria en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre de dicho trastorno.

Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular empleado dependerá de los medios y del fin para el cual se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en los disolventes reconocidos por personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para su administración en un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, sustancia de deslizamiento, coadyuvantes de la elaboración, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saporíferos y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación refinada del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse empleando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente acomplejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para producir una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar al paciente el cumplimiento del régimen que se prescribe.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación puede envasarse en una diversidad de formas dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para su distribución incluye un recipiente en el que se deposita la formulación farmacéutica en forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El envase puede incluir también un montaje a prueba de manipulación para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, sobre el recipiente se deposita una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también las advertencias

adecuadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado deseado de pureza, puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, transportadores, excipientes o estabilizadores farmacológicamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980), 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede realizar mediante el mezclado a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con transportadores fisiológicamente aceptables, es decir, transportadores que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto de esta invención para su uso en la presente memoria es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones para su uso en administración *in vivo*, deben ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles.

El compuesto puede almacenarse de forma ordinaria como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse, dosificarse y administrarse de una forma, es decir, las cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vía de administración, coherentes con las buenas prácticas médicas. Los factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular para tratar, el mamífero particular para tratar, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de distribución del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos para los practicantes médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto para la administración se regirá por dichas consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria, para prevenir, mejorar, o tratar el trastorno mediado por el factor coagulación. Dicha cantidad está preferentemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedador o que hace que el hospedador sea más susceptible al sangrado.

Como una propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor que se administra por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo típico inicial de un compuesto empleado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol bencilico o butílico; alquil-parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol, y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo la glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de distribución de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Pueden prepararse preparaciones de compuestos de Fórmula I y II de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófilos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I o II, cuyas matrices están en forma de cuerpos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o alcohol polivinílico), polilactidas (Patente de los Estados Unidos N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etilén-vinil acetato no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración que se detallan en la presente memoria. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más

ingredientes adyuvantes. En general las formulaciones se preparan uniformemente y poniendo en asociación íntima el principio activo con vehículos líquidos o con vehículos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

- 5 Pueden prepararse formulaciones de un compuesto de Fórmula I o II adecuadas para la administración oral como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos cada uno de los cuales contienen una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I o II.

- 10 Los comprimidos prensados pueden prepararse mediante el prensado del principio activo en una máquina adecuada en una forma fluida tal como polvo o gránulos, que se mezclan opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, una superficie activa o un agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y están formulados de modo que producen una liberación lenta o controlada principio activo de los mismos.

- 15 Pueden prepararse comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones oleosas o acuosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para su uso oral. Las formulaciones de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II destinadas a su uso oral pueden prepararse según cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetitosa. Son aceptables, los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante temporal tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato solo o con una cera.

- 30 Para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada tópica o crema que contiene el principio o los principios activos en una cantidad de, por ejemplo 0,075 a 20 % p/p. Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse tanto con una base de pomada de parafina o miscible con agua. De manera alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

- 35 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir convenientemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

- 40 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Mientras que la fase puede meramente comprender un emulsionante, convenientemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También es preferible incluir tanto una grasa como un aceite. En conjunto, el emulsionante o los emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores constituyen la también denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base emulsionante de pomada que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, gliceril monoesterato y lauril sulfato de sodio.

- 50 Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I o Fórmula II contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfatido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y anhídrido de hexitol (por ejemplo, polioxietilén sorbitán monooleato). La suspensión acuosa puede también contener uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de una preparación

- inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable acuosa u oleaginosa estéril. Esta suspensión se puede formular según se conoce en la técnica utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral aceptable, tal como una
- 5 solución de 1,3-butanodiol, o preparada como un polvo liofilizado. Dentro de los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites estériles no volátiles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan igualmente ácidos grasos tales como el ácido oléico en la preparación de inyectables.
- 10 La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo en compuesto con una cantidad conveniente y adecuada de material transportador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales
- 15 (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que esa infusión de un volumen adecuado pueda darse a una velocidad de 30 ml/h.
- 20 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinatario; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 25 Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo también incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 1,5 % p/p.
- 30 Las formulaciones adecuadas para la administración en la boca incluyen grageas que comprenden el principio activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un transportador líquido adecuado.
- 35 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.
- 40 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo los tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por medio de inhalación rápida a través del orificio nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcanzan los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse según los
- 45 métodos convencionales y pueden suministrarse junto con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos tal como se describe posteriormente.
- 50 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que además del principio activo contienen transportadores bien conocidos en la técnica por ser adecuados.
- 55 Las formulaciones pueden envasarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición de criodesecación (liofilizado) que requiera únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de su uso. Se preparan soluciones y suspensiones estériles de inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de los tipos descritos anteriormente. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas las que contienen una dosis diaria o sub-dosis diaria unitaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.
- La invención además proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos uno de los principios activos, tal como se ha definido anteriormente, junto con un vehículo veterinario de los mismos. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de la administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía deseada.

Terapia combinada

Los compuestos de Fórmula I y II pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula I o II se combina en una formulación farmacéutica combinada, o un régimen de dosificación como terapia combinada, con un segundo compuesto que tiene propiedades anti hiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica combinada o régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias a las del compuesto de Fórmula I tales que no interfieren de manera adversa las unas con las otras. Dichos compuestos están presentes de una forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el fin al que se destinan. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de Fórmula I o II, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como los que se describen en la presente memoria.

La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquiera de los órdenes, en la que preferentemente hay un periodo de tiempo durante el cual ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los anteriores agentes co-administrados son las que se utilizan en la actualidad y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) de los agentes de nueva identificación y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y demostrarse "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede alcanzarse cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada; (2) se suministran por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosis eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia combinada, se administran conjuntamente dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

En una realización particular de la terapia anticancerígena, un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden combinarse con otro agente quimioterapéutico, hormonal o anticuerpo tal como los que se describen en la presente memoria, así como combinado con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas según la presente invención, por lo tanto comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos. Las cantidades del compuesto o los compuestos de Fórmula I y el otro o los otros agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.

Metabolitos de compuestos de fórmula I y II

También quedan dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de Fórmula I y II que se describen en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, la escisión enzimática, y similares, de los compuestos administrados. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de Fórmula I y II, incluyendo los compuestos producidos por medio de un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos típicamente se identifican mediante la preparación de un isótopo marcado radiactivamente (por ejemplo ^{14}C o H) de un compuesto de la invención, administrándose por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o el hombre, concediendo suficiente tiempo como para que se dé el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando los productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de un modo convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM, LC/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se hace del mismo modo que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, pueden ser útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. El kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula I o II. El kit además puede comprender una etiqueta o prospecto, asociado o en el recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones que se incluyen habitualmente en los paquetes comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información relacionada con las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias que conciernen al uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blísteres, etc. El recipiente puede estar hecho de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de Fórmula I o II o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y que puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa para solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula I o II. La etiqueta o prospecto indica que la composición se utiliza para tratar la afección elegida, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente para tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o acontecimiento neurotraumático. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I o II puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anómalo. La etiqueta o el prospecto también pueden indicar que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. De manera alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit además puede comprender instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula I o II y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I o II, y una segunda formulación farmacéutica, el kit además puede comprender instrucciones para la administración simultánea, secuencial o por separado de la primera y de la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente necesitado de las mismas.

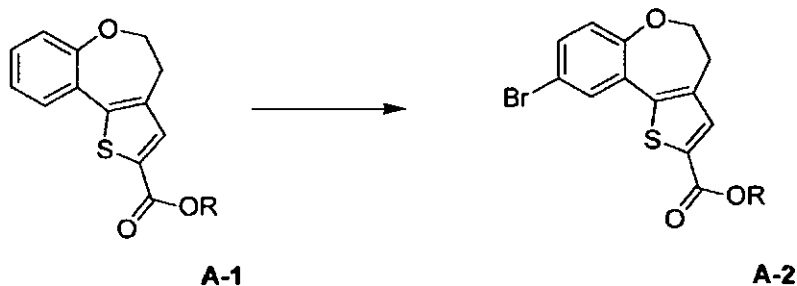
En otra realización, los kits son adecuados para la distribución de las formas sólidas orales de un compuesto de Fórmula I o II, tal como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente varias dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta con las dosificaciones orientadas en el orden de su uso destinatario. Un ejemplo de tal kit es un "blíster". Los "blísteres" son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario en un prospecto, para designar los días en el programa de tratamiento en el que se pueden administrar las dosis.

Según una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de Fórmula I o II contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti hiperproliferativa. De manera alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En otras determinadas realizaciones en las que el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un envase de papel de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente indiviso. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico que la prescribe.

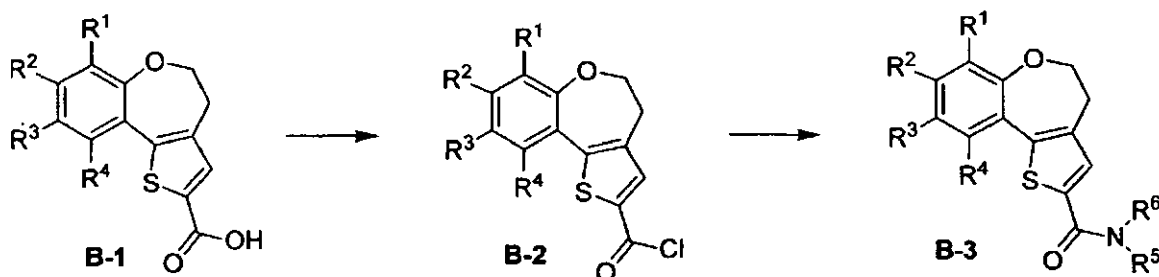
Procedimientos preparativos generales

Procedimiento general A



5 Los intermedios de benzoxepina, éster de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato, **A-1** pueden bromarse selectivamente con N-bromosuccinimida (NBS) en DMF para dar los éster de 9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato **A-2**.

Procedimiento general B

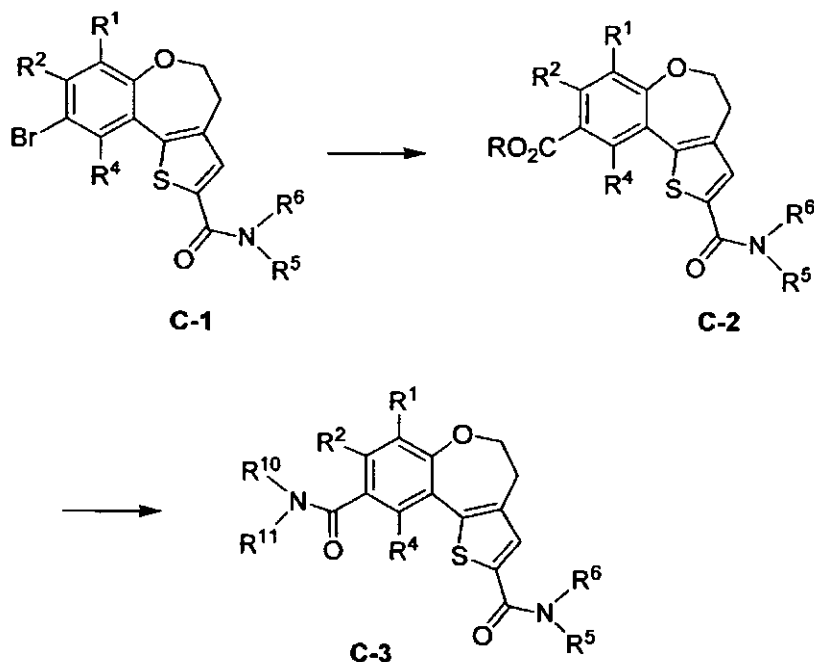


10 Los intermedios de ácido carboxílico de benzoxepina **B-1** se convierten en el cloruro de ácido **B-2** y se hacen reaccionar con aminas primarias o secundarias con trietilamina, DMAP y un disolvente, tal como diclorometano. La reacción con una amina primaria puede seguirse de N-alkilación, por ejemplo con yoduro de metilo e hidruro sódico, para generar la 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **B-3**.

15 Por ejemplo, a una suspensión de ácido carboxílico (0,4 mmol) en diclorometano anhidro, se le añade cloruro de oxalilo (0,7 mmol) y una gota de dimetilformamida. Tras 30 minutos, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se añaden carbonato potásico (0,9 mmol) y una amina, por ejemplo, anilina (0,48 mmol). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente antes de diluir con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío.

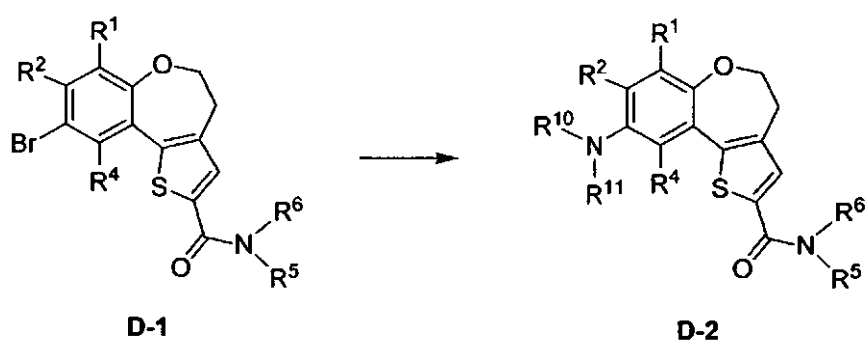
20 Alternativamente, pueden formarse otros ésteres activos de los intermedios de ácido benzoxepin carboxílico **B-1** en forma de anhídridos, acil imidazoluros, acil azidas y ésteres de NHS para reaccionar con aminas. Asimismo, los intermedios de ácido benzoxepin carboxílico **B-1** pueden acoplarse con aminas por formación *in situ* de intermedios de éster activo en la amplia serie y metodología de reactivos de acoplamiento de péptidos conocidas.

25 Por ejemplo, a una solución del ácido carboxílico (1 equiv.) en DMF (6 ml) se le añadió la amina (1,3 equiv.), HATU (1,3 equiv.) y diisopropiletilamina (1,3 equiv. + 1,3 equiv. para cada sal de HCl de la amina) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (3 x), se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar la amida final.

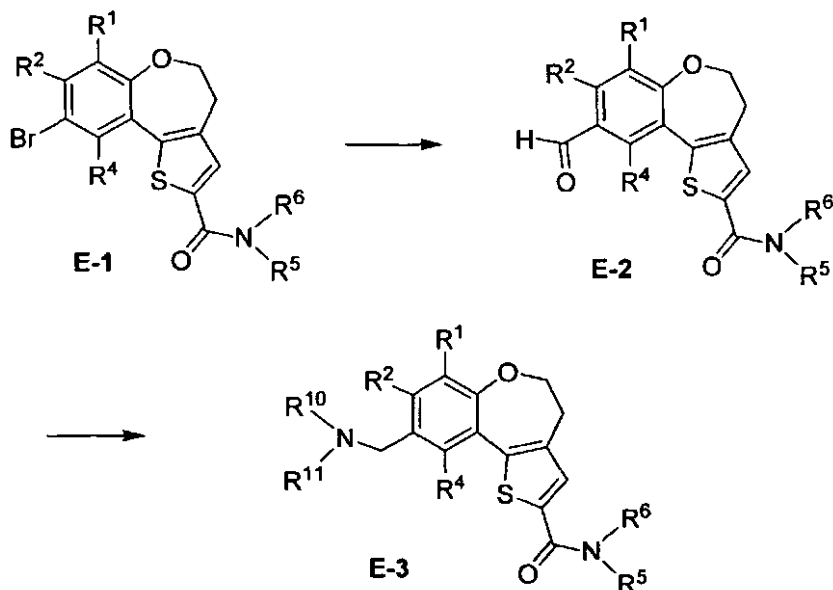
Procedimiento general C

Los intermedios de 9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **C-1** se carbonilan con monóxido de carbono a alta presión con catalizadores de paladio, tales como $Pd(OAc)_2$ y un alcohol, tal como metanol para dar el intermedio de carboxamida **C-2**. La saponificación con hidróxido de litio, hidróxido sódico u otra base acuosa para el intermedio de ácido 8-carboxílico, seguido de acoplamiento de una amina primaria o secundaria con un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o DCC da el intermedio de 9-carboxamida **C-3**.

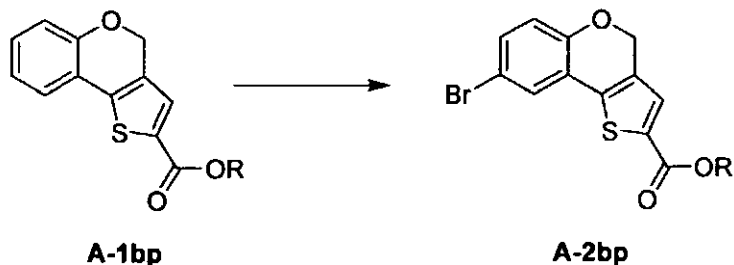
Alternativamente, el intermedio **C-3** puede prepararse directamente a partir del intermedio de bromo **C-1** por aminocarbonilación, siguiendo los procedimientos de Wannberg et al (2003) J. Org. Chem. 68:5750-5753.

Procedimiento general D

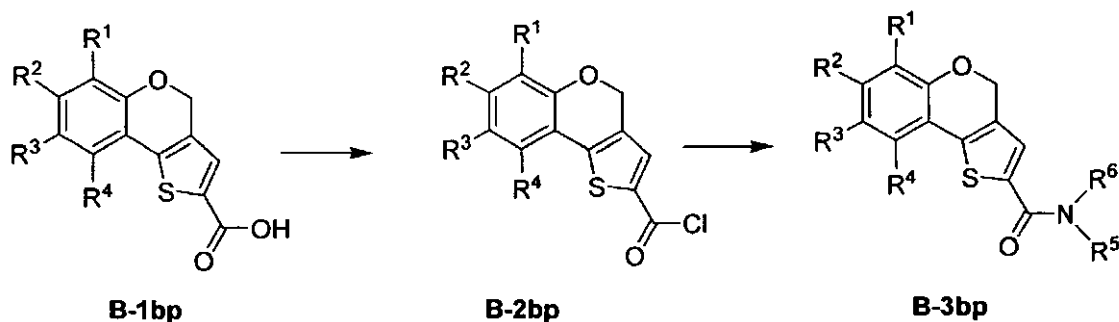
Los intermedios de 9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **D-1** se aminan con aminas primarias o secundarias ($HNR^{10}R^{11}$) o amidas ($H_2NC(=O)R^{10}$), complejos de paladio, tales como $Pd_2(dba)_3$, catalizadores, tales como Xantphos y BINAP, alcóxidos, tales como $NaOt-Bu$ o carbonatos, tales como carbonato de cesio, en tolueno o dioxano y calentando para dar los productos aminados **D-2**.

Procedimiento general E

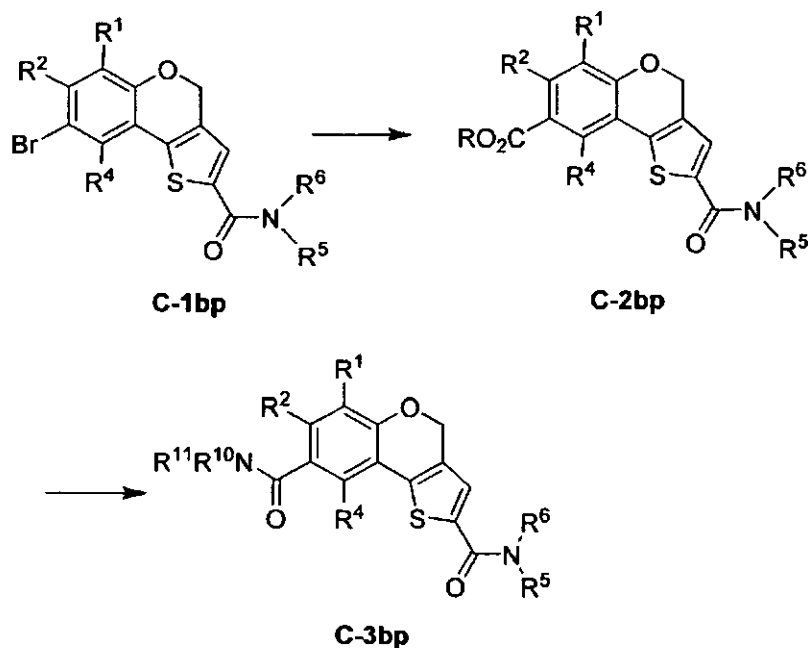
Los intermedios de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **E-1** se formilan con butil litio y dimetilformamida (DMF) para dar **E-2** que puede aminarse reductoramente con un hidruro, tal como acetoxiborohidruro sódico y una amina primaria o secundaria ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$).

Procedimiento general A-bp

Los intermedios de benzopirano **A-1bp** pueden bromarse selectivamente con N-bromosuccinimida (NBS) en DMF para dar los ésteres de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato **A-2bp**.

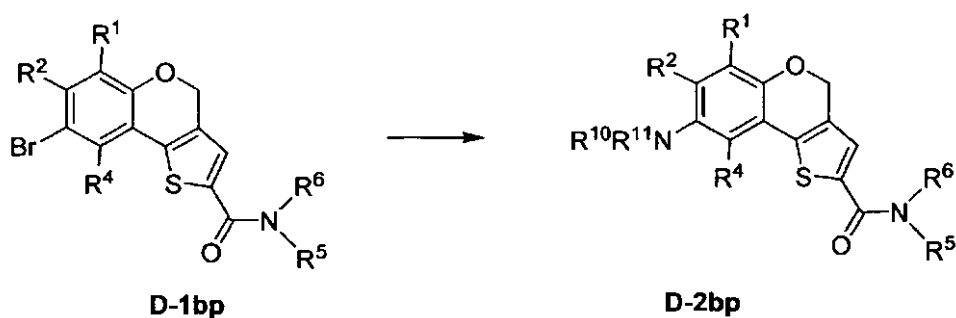
Procedimiento general B-bp

Los intermedios de ácido carboxílico de benzoxepina **B-1bp** se convierten en el cloruro de ácido **B-2bp** y se hacen reaccionar con aminas primarias o secundarias con trietilamina, DMAP y un disolvente, tal como diclorometano. La reacción con una amina primaria puede seguirse de N-alkilación, por ejemplo con yoduro de metilo e hidruro sódico, para generar la carboxamida **B-3bp**.

Procedimiento general C-bp

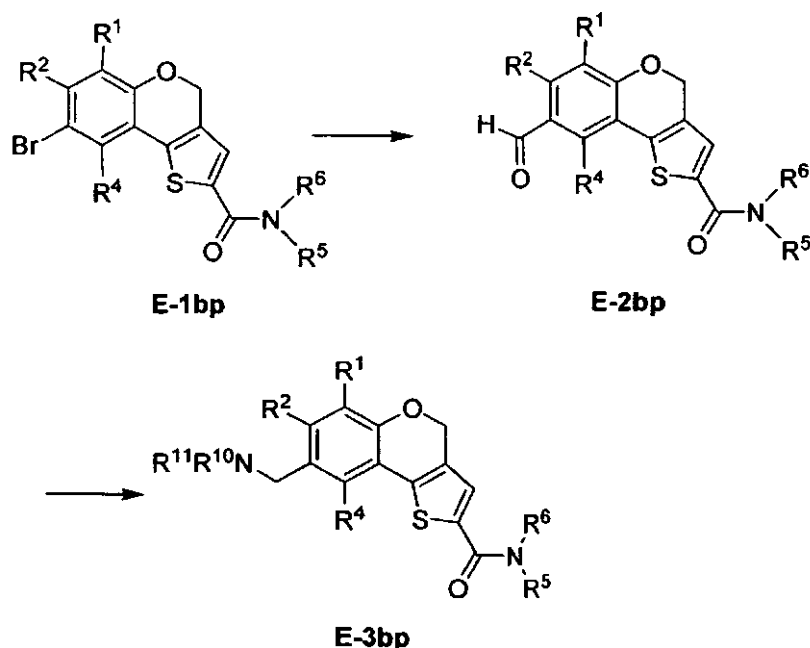
Los intermedios de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **C-1bp** se carbonilan con monóxido de carbono a alta presión con catalizadores de paladio, tales como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y un alcohol, tal como metanol para dar el intermedio de 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida de éster de 8-carboxilato **C-2bp**. La saponificación con hidróxido de litio, hidróxido sódico u otra base acuosa para el intermedio de ácido 8-carboxílico, seguido de acoplamiento de una amina primaria o secundaria con un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o DCC da el intermedio de 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida de 8-carboxamida **C-3bp**.

Alternativamente, el intermedio **C-3bp** puede prepararse directamente a partir del intermedio de bromo **C-1bp** por aminocarbonilación, siguiendo los procedimientos de Wannberg et al (2003) J. Org. Chem. 68:5750-5753.

Procedimiento general D-bp

Los intermedios de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **D-1bp** se aminan con aminas primarias o secundarias ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) o amidas ($\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{R}^{10}$), complejos de paladio, tales como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, catalizadores, tales como Xantphos y BINAP, alcóxidos, tales como NaOt-Bu o carbonatos, tales como carbonato de cesio, en tolueno o dioxano y calentando para dar los productos aminados **D-2bp**.

Procedimiento general E-bp

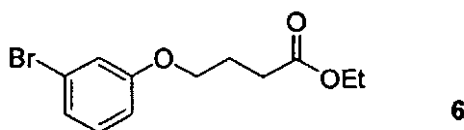


Los intermedios de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **E-1bp** se formilan con butil litio y dimetilformamida (DMF) para dar **E-2bp** que puede aminarse reductoramente con un hidruro, tal como acetoxiborohidruro sódico y una amina primaria o secundaria ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) para dar **E-3bp**.

Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos pueden adaptarse fácilmente para preparar una diversidad de inhibidores de PI3K de la invención distintos y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran incluidos en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o preparando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente o tras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para preparar otros compuestos de la invención.

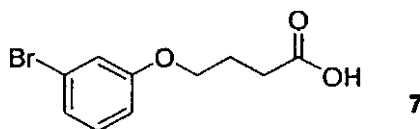
En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se definen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Sigma Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin purificación adicional salvo que se indique otra cosa. Las reacciones definidas a continuación se realizaron generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecador (salvo que se indique otra cosa) en disolventes anhidros y los matraces de reacción estaban normalmente provistos de septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó térmicamente. La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho SEP PAK® de sílice (Waters). Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron a 400 MHz en soluciones deuteradas de CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CH_3OD o acetona- d_6 (indicados en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertzios (Hz).

Ejemplo 1 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo **6**

Se añadió en porciones 3-bromofenol sólido (10,0 g, 58 mmol) a una suspensión en agitación de K_2CO_3 en acetona (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió yoduro sódico (NaI, 1,0 g), seguido de 4-bromobutirato de etilo (9,2 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con

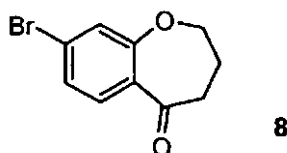
agua y se extrajo acetato de etilo para dar 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo **6**.

Ejemplo 2 Ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico **7**



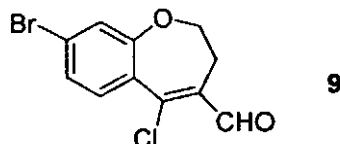
El 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo **6** del Ejemplo 5 se recogió en 100 ml de THF y 50 ml de agua y se trató con hidróxido de litio LiOH (hidrato, 4,9 g). El conjunto se calentó a 50 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico para dar el ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico en bruto **7** en forma de un sólido pegajoso. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 3 8-Bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona **8**



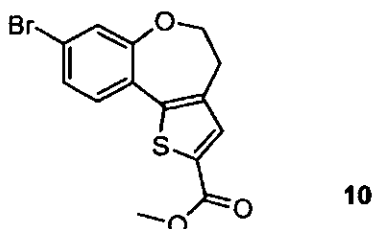
A una suspensión en agitación de ácido polifosfórico (PPA, aprox. 60 g) y Celite (aprox. 40 g) en 100 ml de tolueno se le añadió en una porción ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico **7** (aprox. 58 mmol), aclarado con 10 ml de tolueno. La suspensión resultante se calentó a 110 °C durante 5 h. El tolueno se decantó a través de un lecho de Celite y la suspensión restante se lavó repetidamente con tolueno y acetato de etilo. El eluyente se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ultrarrápida (4:1 de hex:EtOAc) para dar la 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (**7** g, aprox. rendimiento del 50 %) **8**. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H).

Ejemplo 4 (Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin-4-carbaldehído **9**



Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo, POCl₃ (1,88 ml, 20,8 mmol) a DMF (5 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona **8** (2,0 g, 8,3 mmol) en 8 ml de DMF. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente en agitación durante 2 h, después se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo en agitación rápida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar **9**.

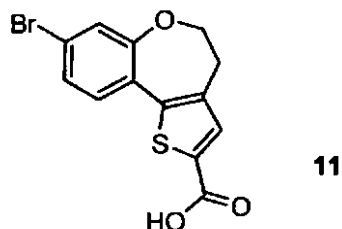
Ejemplo 5 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo **10**



El (Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin-4-carbaldehído **9** se disolvió en 10 ml DMF y se trató secuencialmente con carbonato potásico (2,20 g, 16,6 mmol) y tioglicolato de metilo (0,83 ml). El conjunto se calentó a 50 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20-50 % en hexanos) para dar 2,20 g (rendimiento del 78 %) **10** en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5

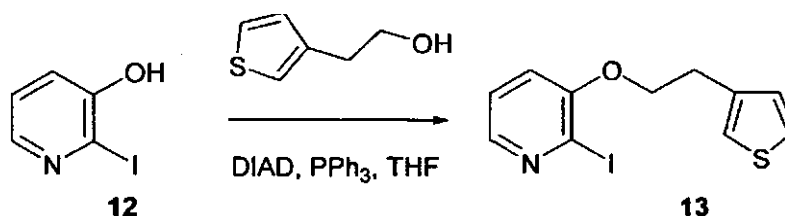
Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 4,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 6 Ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico **11**



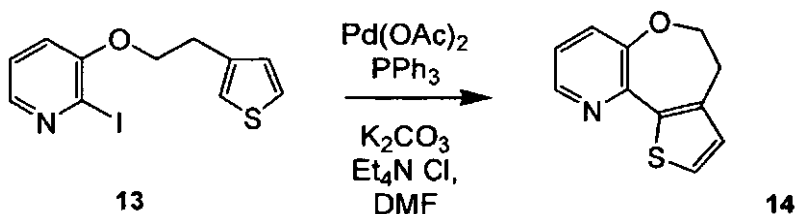
Se trató 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo **10** con hidróxido de litio en agua y tetrahidrofurano (THF) para dar **11**.

Ejemplo 7 2-Yodo-3-(2-tiofen-3-il-etoxi)-piridina **13**



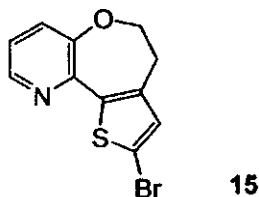
A una solución que contenía 2-yodo-3-hidroxipiridina **12** (1,85 g, 8,37 mmol), 2-(3-tienil)etanol (1,20 ml, 10,9 mmol) y trietilfosfina (2,85 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (46,2 ml, 5,70 mmol) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,14 ml, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100 %) eluido al 30 % para dar **13** (rendimiento 90 %). EM: (IEN⁺) 332,2

Ejemplo 8 10-Aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **14**

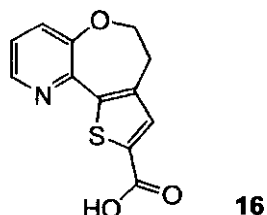


A una solución de 2-yodo-3-(2-tiofen-3-il-etoxi)-piridina **13** (1,15 g, 4,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (60,9 ml, 787 mmol) se le añadió carbonato potásico (2,80 g, 20,2 mmol), trietilfosfina (212 mg, 0,809 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (4,05 mmol) y acetato de paladio (90,8 mg, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100 %), producto eluido al 30 %, para dar **14** (rendimiento 60 %). EM: (IEN⁺) 204,3

Ejemplo 9 2-Bromo-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina) **15**



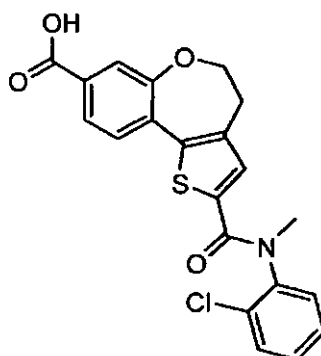
Se disolvió 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina **14** (1,73 g, 8,51 mmol) en cloruro de metileno (20 ml, 400 mmol) y ácido acético (20 ml, 400 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones N-bromosuccinimida (1,67 g, 9,36 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó durante 18 horas. Los disolventes se sometieron a evaporación rotatoria, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de carbonato sódico. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación rotatoria, el producto en bruto se sometió a cromatografía en un Isco (gradiente de hexano-EtOAc, 0-100 %) EtOAc eluido al 20 %, para dar **15**. EM: (IEN⁺) 283,2

Ejemplo 10 Ácido 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico **16**

A una solución de 2-bromo-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina) **15** (0,700 g, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (25,0 ml, 308 mmol) se le añadieron gota a gota 2,50 M de n-butilitio en hexano (1,19 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se añadió a una suspensión de hielo seco en THF (15 ml) y después se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, después se basificó ligeramente y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase acuosa se acidificó a pH 2, después se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para dar **16** (rendimiento del 62 %). EM: (IEN⁺) 248,3

Ejemplo 11 N2-(2-clorofenil)-N2,N8,N8-trimetil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **101**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y dimetilamina dieron **101**. EM: (IEN⁺) 441,1.



Alternativamente, una solución de ácido 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de SOCl₂ se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se co-evaporó con tolueno para dar el cloruro de ácido en bruto, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo. A una solución de sal de HCl de (CH₃)₂NH (118 mg, 1,412 mmol) y piridina (0,2 ml) en 5 ml de THF se le añadió lentamente cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo (417 mg, 0,966 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **101** (350 mg, rendimiento: 82 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,67-7,59 (m, 8H), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,95-2,97 (m, 8H). EM (IEN): 441,1

Ejemplo 12 7-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **102**

Siguiendo el Ejemplo 61 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar ácido 7-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico y acetamida para dar **102**. EM: (IEN⁺) 427,1

Ejemplo 13 N2-(2-clorofenil)-N8-(3-(dietilamino)propil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **103**

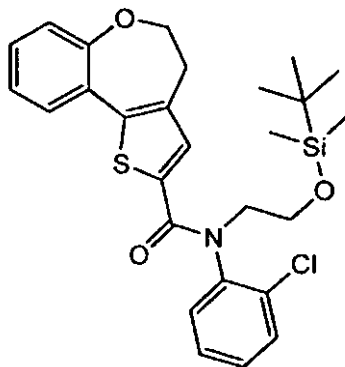
Una suspensión de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (100 mg, 0,22 mmol), Mo(CO)₆ (58 mg), paladacilo de Hermann (trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (II), 31 mg) y N,N-dietil-1,3-propanodiamina (58 mg) en THF (2,0 ml) en un vial para microondas de 10 ml se trató con DBU (0,02 ml, 0,5 equiv.) e inmediatamente se cerró herméticamente. El conjunto se calentó en un microondas a 150 °C durante 25 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La suspensión en bruto se filtró a través de Celite y el eluyente se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 1-10 % en diclorometano) para dar **103** en forma de un sólido incoloro. EM: (IEN⁺) = 526,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,53 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), aprox. 3,2 (m, 2H obstruido por agua), 3,24 (s, 3H obstruido por agua), 2,97 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 0,99 (m, 6H)

Ejemplo 14 7-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **104**

Siguiendo el Ejemplo 53, se hicieron reaccionar ácido 7-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico y CuCN para dar **104**. EM: (IEN⁺) 395,1

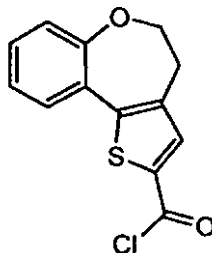
Ejemplo 15 5-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridin-2-amina **105**

Siguiendo el Ejemplo 52, se hicieron reaccionar 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina y pinacol éster del ácido 2-aminopiridin-5-borónico para dar **105**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,2, 1H), 8,22 (d, J = 5,5, 1H), 7,67 (dd, J = 2,6, 8,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,4, 1H), 6,51 (d, J = 8,6, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,37 (t, J = 4,8, 2H), 3,20 (t, J = 4,8, 2H). EM: (IEN⁺) 296,1

Ejemplo 16 N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **106**

A una solución de N-(2-(*terc*-butildimetilsililo)etil)-2-cloroanilina (0,145 g, 0,508 mmol) y trietilamina (0,113 ml, 0,812 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml, 10 mmol) se le añadió a una solución de cloruro de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,107 g, 0,406 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La reacción se agitó durante una noche y se concentró al vacío. El tratamiento acuoso dio un sólido de color amarillo que se purificó sobre sílice por MPLC para dar 150 mg de N-(2-(*terc*-butildimetilsililo)etil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida.

A una solución de N-(2-(*terc*-butildimetilsililo)etil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,030 g, 0,058 mmol) en ácido acético (0,0033 ml, 0,058 mmol) y tetrahidrofurano (0,3 ml, 4 mmol) se le añadió 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,058 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente con control por TLC y CL/EM. La desprotección se completó después de agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua/solución salina y se concentró para dar un residuo vidrioso, que se purificó por MPLC, eluyendo con acetato de etilo/hexanos, gradiente de B al 0-50 % para dar 22,4 mg de **106** (rendimiento 40 %). EM: (IEN⁺) 401

Ejemplo 17 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida **107**

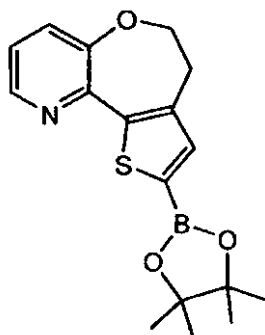
A una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (0,110 g, 0,755 mmol) y trietilamina (0,105 ml, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml, 18 mmol) se le añadió en porciones, en forma de un sólido, cloruro de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,100 g, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

- temperatura ambiente con control para formación del producto deseado. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla que contenía el producto alquilado se concentró al vacío a un residuo sólido, después se recogió en N,N-dimetilformamida (1,5 ml, 19 mmol) y se trató con hidruro sódico (0,0181 g, 0,755 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (0,0470 ml, 0,755 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h con conversión completa en el derivado de N-metilo deseado. Después de tratamiento acuoso, el material en bruto se recogió en DMF a 100 mg/1 ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **107**. Rendimiento = 22 % del teórico. EM: (IEN⁺) 375

Ejemplo 18 N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **108**

- A una solución de N-metil-2,4-dicloroanilina (0,133 g, 0,755 mmol) y trietilamina (0,105 ml, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml, 18 mmol) se le añadió en porciones cloruro de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,100 g, 0,378 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente con control para formación del producto deseado. La reacción se agitó durante una noche. Después de tratamiento acuoso, el material en bruto se recogió en DMF a una concentración de 100 mg/1 ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **108**. Rendimiento = 30% del teórico. EM: (IEN⁺) 405,5

- Ejemplo 19** 5-(6,7-Dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)2-aminoisonicotinato de metilo **109**



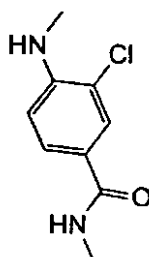
- Se añadió gota a gota n-butilitio en hexano (0,7833 ml, 1,6 M) a una solución de 9-bromo-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (0,282 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (7,46 ml, 91,9 mmol) a -75 °C. La mezcla de color pardo oscuro se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,31 ml, 1,5 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 20 min calentando gradualmente hasta -30 °C. Se añadió NFLtCl ac. sat. (10 ml) y la mezcla se vertió en 25 ml de agua, se extrajo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La solución se sometió a evaporación rotatoria y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 18 % de acetato de etilo en hexano para dar 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (rendimiento 0,224 g, 68%). EM: (IEN⁺) 330,1

- Siguiendo el Ejemplo 52, se hicieron reaccionar 9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina y ácido 2-amino-5-bromo-isonicotínico para dar **109**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (dd, J = 1,4, 4,5, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 1,4, 8,1, 1H), 7,19 (dd, J = 4,5, 8,1, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,8, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (t, J = 4,8, 2H). EM: (IEN⁺) 354,1

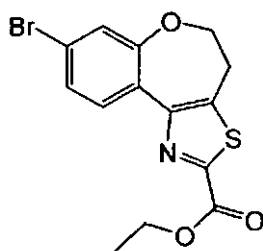
- Ejemplo 20** 2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **110**

Se trató 2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo con carbonato potásico en DMSO, después peróxido de hidrógeno para dar **110**. EM: (IEN⁺) 371,1

- Ejemplo 21** (2-Cloro-4-metilcarbamoyl-fenil)-metil-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **111**



Una solución de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (1,0 g), metilamina (16 ml de una solución 2 M en metanol) y diisopropiletilamina se hizo reaccionar en el microondas a 120 °C durante 15 min. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para dar 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo. Una suspensión de 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo (900 mg) en una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar ácido 3-cloro-4-metilamino-benzoico. A una solución de ácido 3-cloro-4-metilamino-benzoico (860 mg) en DMF (20 ml) se le añadió carbonil diimidazol (630 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadieron clorhidrato de metilamina (262 mg) y trietilamina (1,62 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 40 ml), se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar 3-cloro-N-metil-4-metilamino-benzamida.

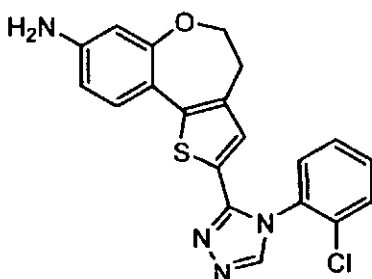


Se preparó éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico a partir de 3-bromofenol de acuerdo con el Ejemplo 136 para **226** y se hidrolizó en el ácido correspondiente usando el Procedimiento general B. A una suspensión de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (373 mg) en diclorometano seco (20 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (170 µl) y DMF (1 gota). Después de 2 horas, el disolvente se retiró al vacío y al residuo se le añadieron acetronitrilo (20 ml), 3-cloro-N-metil-4-metilamino-benzamida (250 mg) y bicarbonato sódico (105 mg). Después de 3 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para producir **111** (307 mg). RMN: (CDCl₃): 3,04 (3H, d), 3,31 (2H, t), 3,48 (3H, s), 4,28-4,31 (2H, m), 6,05 (1H, s a), 6,91-6,93 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,91 (1H, s). EM: (IEN⁺) MH⁺ 508

Ejemplo 22 1-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-3-metilurea **112**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76, se hizo reaccionar 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-amina con isocianato de metilo para dar **112**. EM: (IEN⁺) 452,1

Ejemplo 23 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo **113**



A una solución de sal de HCl de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro -benzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-amina (0,2 g, 0,464 mmol) en 10 ml de DCM seco se le añadió TEA (0,32 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadieron 0,2 ml de cloroformato de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la solución se inactivó con agua y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar **113** (81 mg, 38%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,79-7,12 (m, 7H), 6,53 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H). EM: (IEN⁺) 453,1

Ejemplo 24 7-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **114**

Siguiendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general B, se preparó **114** a partir de ácido 7-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico y 2-cloro-N-metilanilino. EM: (IEN⁺) 450,0

Ejemplo 25 N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)acetamida **115**

A una solución de sal de HCl de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro -benzo[b]tieno

[2,3-d]oxepin-8-amina (0,2 g, 0,464 mmol) en 10 ml de DCM seco se le añadió TEA (0,32 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadieron 0,2 ml anhídrido acético. Después de agitar durante 10 min, la solución se inactivó con agua y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (80 mg, 39%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,02 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,79-7,15 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H). EM: (IEN⁺) 437,1

Ejemplo 26 N-(4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carbonil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **116**

Siguiendo el Ejemplo 91, se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y 3-amino-5-metilpirazol para dar **116**. 25 % de rendimiento del teórico. EM: (IEN⁺) 523,1

Ejemplo 27 N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **117**

Siguiendo el Ejemplo 91, se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y N-(2-aminoetil)acetamida para dar **117**. 35% de rendimiento del teórico. EM: (IEN⁺) 528,2

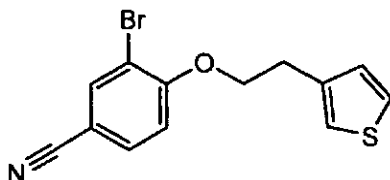
Ejemplo 28 N-(2-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **118**

Siguiendo el Ejemplo 91, se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina para dar **118** (35 % de rendimiento del teórico). EM: (IEN⁺) 528,2

Ejemplo 29 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **119**

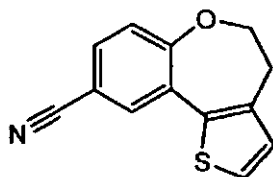
A una mezcla de N-(2-clorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **120** (120 mg) y K₂CO₃ (49 mg) en DMSO seco (2 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno al 33 % (40 µl). El material resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió hielo a la solución resultante y el sólido formado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar **119**. RMN: (CDCl₃): 3,04 (t, 2H, CH₂, J = 5,02Hz), 3,42 (s, 3H, CH₃), 4,28 (t, 2H, CH₂, J = 5,06Hz), 5,75 (s a, 2H, NH₂), 6,71 (s, H, ArH), 7,03 (d, H, ArH, J = 8,44Hz), 7,39-7,45 (m, 3H, 3 x ArH), 7,55-7,60 (m, 2H, 2 x ArH), 7,99 (d, H, ArH, J = 1,81 Hz). EM: (IEN⁺) MH⁺ 413,14

Ejemplo 30 N-(2-clorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **120**



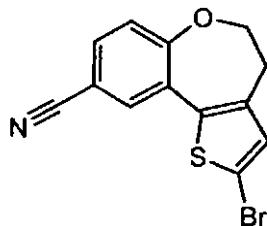
A una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (15,0 g) en THF (100 ml) se le añadió 2-(3-tienil)etanol (7,94 ml) y trifetil fosfina (19,84 g). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (11,92 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en éter dietílico (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después se filtró. El filtrado se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (80 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄, se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar 3-bromo-4-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzonitrilo.

A una solución de 3-bromo-4-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzonitrilo (4,50 g) en DMF (20 ml) se le añadió acetato de paladio (327 mg), trifetilfosfina (766 mg) y carbonato potásico (4,03 g) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo.

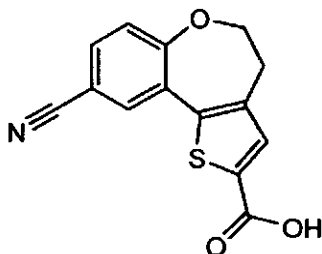


A una solución de 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo (4,58 g) en diclorometano (30 ml) y ácido

acético (30 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (3,95 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua (100 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó al aire para dar 2-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo.



- 5 A una solución de 2-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo (3,0 g) en THF (80 ml) a -78 °C se le añadió n-butilitio (4,31 ml) y la reacción se dejó calentar a -10 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución durante 15 min. Después, la reacción se dejó calentar a durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo en una solución acuosa de carbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml) y después se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. Después, el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se redujeron para dar ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.



- 15 A una solución de ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (300 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,165 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (10 ml). A esta solución se le añadió 2-cloro-N-metilanilina (0,165 ml) y carbonato potásico (308 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar **120**. RMN: (CDCl₃): 3,08 (t, 2H, CH₂, J = 5,00Hz), 3,41 (s, 3H, CH₃), 4,29 (t, 2H, CH₂, J = 5,02Hz), 6,92 (s, H, ArH), 7,03 (d, H, ArH, J = 8,43Hz), 7,38-7,47 (m, 4H, 4 x ArH), 7,57 (m, H, ArH), 7,72 (d, H, ArH, J = 1,65Hz). EM: (IEN⁺) MH⁺ 395

Ejemplo 31 (2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **121**

- 25 Se preparó éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 136 para **226** y se hidrolizó en el ácido correspondiente usando el Procedimiento general B. A una suspensión de ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (130 mg) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (78 µl) y DMF (1 gota). Después de 1 hora, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y a esto se le añadió 3-cloro-N-metil-4-metilamino-benzamida del Ejemplo 21 (116 mg) y bicarbonato sódico (49 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se 30 recrystalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para producir **121** (132 mg). RMN: (CDCl₃): 3,04 (3H, d), 3,31 (2H, t), 3,48 (3H, s), 4,28-4,31 (2H, m), 6,05 (1H, s a), 6,81-6,83 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,05-7,15 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,93 (1H, s). EM: (IEN⁺) MH⁺ 428

Ejemplo 32 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **122**

- 35 Siguiendo los Ejemplos 44 y 60 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-piridilborónico para dar **122**. EM: (IEN⁺) 447,1

Ejemplo 33 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida **123**

- 40 A una suspensión de N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **157** (60 mg, 0,16 mmol) en tolueno seco (2 ml) en un vial de centelleo de 20 ml se le añadió reactivo de Lawesson (4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro, 49 mg, 0,12 mmol, 0,75 equiv.). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar **123** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,57 (m, 1H),

7,48 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (m, 2H). EM: (IEN⁺) 386,1

Ejemplo 34 8-(3-aminofenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **124**

5 Siguiendo los Ejemplos 44 y 60 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-aminofenilborónico para dar **124**. EM: (IEN⁺) 461,1

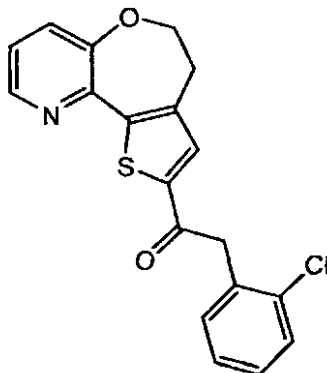
Ejemplo 35 N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **125**

10 Siguiendo los Ejemplos 43 y 60, El acoplamiento de Sonagoshira de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y N,N-dimetilpropargilamina dio **125**.

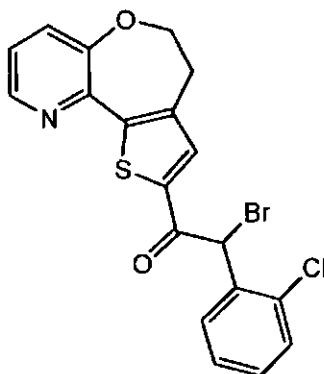
Ejemplo 36 N-(2-clorofenil)-8-(3-hidroxiprop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **126**

15 Siguiendo los Ejemplos 43 y 60, El acoplamiento de Sonagoshira de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y 3-propargilalcohol dio **126**. EM: (IEN⁺) 424,1

Ejemplo 37 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-acetamino-1H-imidazol **127**



20 Una mezcla agitada de 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (1016 mg, 5,000 mmol) y ácido (2-clorofenil)-acético (1134 mg, 6,650 mmol) en ácido polifosfórico (30 g, 300 mmol) se calentó durante 4 horas a 110 °C. Se añadió hielo (200 g) y la mezcla se agitó hasta que se formó una suspensión homogénea. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al aire. La recrystalización en 100 ml de dioxano caliente dio 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)etanona (1,34 g, 70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J = 3,8, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41 (dt, J = 3,7, 7,5, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (t, J = 4,7, 2H), 3,28 (t, J = 4,7, 2H). EM (IEN⁺) 356,0



25 A una solución de 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)etanona (142 mg, 0,400 mmol) en 1,4-dioxano caliente (4 ml, 60 mmol), se le añadió bromuro de cobre (II) (139 mg, 0,622 mmol) y la mezcla se calentó durante 3 horas a 110 °C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La suspensión se filtró a través de Celite, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar

6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)-2-bromoetanona (rendimiento 100 mg, 57%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 4,4$, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,0$, 7,4, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,30 (ddd, $J = 1,7$, 7,8, 9,6, 3H), 7,16 (dd, $J = 4,4$, 8,2, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 3,0$, 2H). EM (IEN $^+$) 434,0.

- 5 Se mezclaron 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)-2-bromoetanona (87,0 mg, 0,200 mmol) y N-acetil-guanidina (101 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (2 ml, 50 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto cristalino se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo frío y se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 2 % de metanol en cloruro de metileno para dar **127** (rendimiento del 34 mg, 39%). EM (IEN $^+$) 437,1.

Ejemplo 38 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-amino-1H-imidazol **128**

- 10 A partir del Ejemplo 37, se añadió 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-amino-1H-imidazol **127** (27 mg, 0,062 mmol) a etanol (2 ml, 30 mmol) que contenía 1 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10 %. La reacción se sometió a microondas a 300 vatios a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla se mezcló con 10 ml de Na_2CO_3 ac. 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre K_2CO_3 . El disolvente se evaporó para proporcionar **128**. (18 mg, 74%). EM (IEN $^+$) 395,1

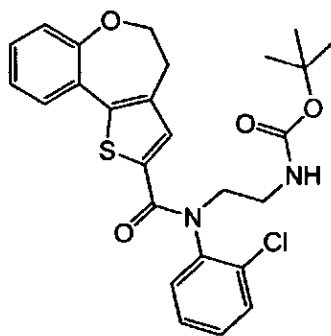
- 15 **Ejemplo 39** 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-oxazol **129**

- se suspendieron 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)-2-bromoetanona del Ejemplo 37 (65,0 mg, 0,150 mmol) en formamida (2 ml, 50 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios a 130 °C durante 20 minutos. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó una columna de gel de sílice, eluyendo con 25 % de acetato de etilo en hexano para dar **129** (rendimiento 10 mg, 18%). EM (ESR) 381,1

Ejemplo 40 N-metil-N-(2-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **130**

- 25 A una solución de 2-(trifluorometil)anilina (0,122 g, 0,755 mmol) y trietilamina (0,105 ml, 0,756 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml, 18 mmol) se le añadió en porciones, en forma de un sólido, cloruro de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,100 g, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con control de CL/EM para la formación del producto alquilado y se indicó completa después de 2 horas. Después de tratamiento acuoso, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DMF y se trató con hidruro sódico (0,03 g, 1 mmol) a temperatura ambiente durante varios minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,06 g, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavaron con agua y solución salina, se concentró a un residuo sólido, se recogió en DMF a una concentración de 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **130**. Rendimiento = 25% del teórico. EM: (IEN $^+$) 404,1

Ejemplo 41 N-(2-aminoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **131**



- 35 A una solución a temperatura ambiente de 2-(2-clorofenilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,145 g, 0,508 mmol) y trietilamina (0,113 ml, 0,812 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml, 10 mmol) se le añadió una solución de cloruro de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se midió completa por CL/EM. La reacción se concentró al vacío y el tratamiento acuoso dio un sólido de color amarillo que se purificó por MPLC para dar N-(2-(*terc*-butildimetilsililo)etil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida.

- 40 A una solución de 2-(N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,022 g, 0,36 mmol) /en DCM (0,400 ml, 4,93 mmol) se le añadió una solución de TFA al 95 %/agua al 5 %. La reacción se controló por CL/EM para el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en EA y se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4), se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **131** (rendimiento = 98 % del teórico). EM: (IEN $^+$) 400,1

Ejemplo 42 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **132**

Siguiendo los Ejemplos 44 y 60, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y pinacol éster del ácido pirazol-4-borónico para dar **132**. EM: (IEN⁺) 436,1

Ejemplo 43 N-(2-clorofenil)-8-etinil-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **133**

- 5 Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (50 mg, 0,11 mmol) en trietilamina (2 ml) que contenía CuI (2,1 mg, 0,011 mmol) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol), seguido de trimetilsililacetileno (5 equiv.). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se disolvió en 2 ml de metanol. La solución se trató con carbonato potásico (100 mg) y la suspensión se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar **133**. EM: (IEN⁺) 394,1.

Ejemplo 44 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **134**

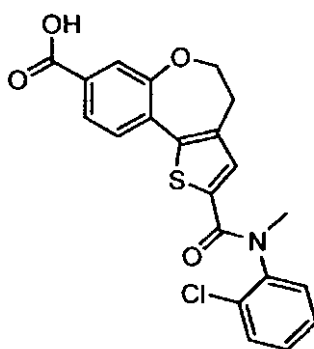
- 15 Una suspensión de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (50 mg, 0,11 mmol) en 1,0 ml de MeCN y 1,0 ml de KOAc 1 M en agua en un vial para microondas de 10 ml se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante aproximadamente 10 min. Se añadió ácido 4-piridinborónico (16 mg), seguido de Pd(PPh₃)₄ (13 mg). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar **134**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,77 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,70-7,53 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,02 (m, 2H). EM: (IEN⁺) 447,1

Ejemplo 45 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-fenil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **135**

- 25 Siguiendo los Ejemplos 44 y 60, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido fenilborónico para dar **135**. EM: (IEN⁺) 446,1

Ejemplo 46 5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-pirrol-2,3-bispiridina **136**

- 30 Se hizo reaccionar 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina del Ejemplo 73 con pinalcol éster del ácido 7-azaindol-5-borónico usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional. La purificación en una HPLC prep. dio **136**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,30 (2H, t), 4,40 (2H, t), 6,56-6,58 (1H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,75 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,63 (1H, d). EM: (IEN⁺) 318

Ejemplo 47 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **137**

- 35 A una solución de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** (45 mg, 0,11 mmol) en 1,0 ml de THF y 1,0 ml de agua en un vial de centelleo de 20 ml se le añadió LiOH (monohidrato, 200 mg). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el ácido 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico en bruto. A una solución de este ácido en 2 ml de DMF se le añadió DIPEA (0,15 ml) y HATU, hexafluorofosfato de (N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio, 75 mg) seguido de cloruro de amonio (34 mg). El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar **137** en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,26 (m, 3H obstruido por agua), 2,98 (m, 2H). EM: (IEN⁺) 413,1

Ejemplo 48 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138**

La mezcla de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (10 g, 0,022 mol), Pd(OAc)₂ (2,47 g, 0,011 mmol), dppf (10 g, 0,018 mol), TEA (4,45 g, 0,044 mol) en DMF (50 ml) y MeOH (100 ml) se agitó en una atmósfera de CO (3,44 MPa (50 psi)) a 70 °C durante 2 días. Después de filtración sobre Celite, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc / 5:1) para dar **138**. (6,59 g, rendimiento: 69 %). EM (IEN⁺): 428,1

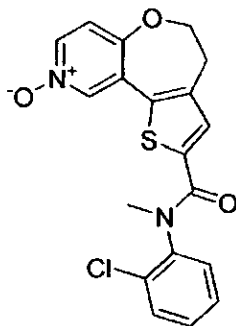
Alternativamente, una suspensión de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (113 mg, 0,25 mmol), Mo(CO)₆ (66 mg, 0,25 mmol), paladaciclo de Hermann (trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (II), 23 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (15 mg) en metanol (0,8 ml) y THF (0,8 ml) en un vial para microondas de 10 ml se trató con DBU (0,11 ml, 0,75 mmol) e inmediatamente se cerró herméticamente. El conjunto se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La suspensión en bruto se filtró a través de Celite y el eluyente se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-100% en hexanos) para dar **138** en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69-7,49 (m, 7H), 6,57 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (s, 3H obstruido por agua), 3,02 (m, 2H). EM: (IEN⁺) 428,1

Ejemplo 49 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamido)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo **139**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y (terc-butil 2-aminoetil(metil)carbamato) de N-Boc-N-metil-etilendiamina para dar **139**. EM: (IEN⁺) 470,2.

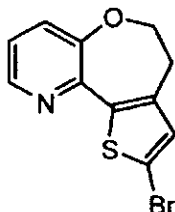
Ejemplo 50 4-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-indazol **140**

Se hicieron reaccionar 2-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepina del Ejemplo 73 co pinacol éster del ácido indazol-4-borónico usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional. La purificación en HPLC prep. y la trituración con hexanos dio **140**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,34 (2H, t), 4,42 (2H, t), 7,07-7,11 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,42-7,49 (3H, m), 7,79 (1H, dd), 8,50 (1H, s). EM: (IEN⁺) 319

Ejemplo 51 N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-ciano-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno [2,3-d] oxepin-2)-carboxamida **141**

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (88,0 mg, 0,36 mmol) a una solución de N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **162** (100 mg, 0,27 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre Na₂CO₃ ac. 0,1 N y acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración al vacío dio N-(2-clorofenil)-N-metil-(9-oxo-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida prácticamente pura (0,112 g, 90%). EM (IEN⁺) 387,0.

Se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (40 ul, 0,4 mmol) a una solución de N-(2-clorofenil)-N-metil-(9-oxo-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida (56 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (24 ul, 0,17 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante 5 minutos, Se añadió cianuro de trimetilsililo (96 ul, 0,72 mmol) y la mezcla se conservó durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ ac. 1 M. La fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentración, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 45 % de acetato de etilo en hexano para dar **141** (rendimiento 27,2 mg, 47%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 5,3, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,3, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,48 (t, J = 5,8, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,7, 2H). EM (ESR) 396,1

Ejemplo 52 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina **142**

Una mezcla de 9-bromo-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (113 mg, 0,400 mmol), ácido 2-aminopiridin-5-borónico, éster pinacol (96,8 mg, 0,440 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,0 mg, 0,0200 mmol) en 1,0 M de carbonato sódico en agua (0,500 ml) y acetonitrilo (3 ml, 60 mmol) se desgasificó y se sometió a microondas, a 300 vatios, a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró de las sales inorgánicas. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó una columna de gel de sílice, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en cloruro de metileno para dar **142** (rendimiento 43 mg, 36%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 2,3, 1H), 8,21 (dd, J = 1,4, 4,5, 1H), 7,68 (dd, J = 2,5, 8,6, 1H), 7,38 (dd, J = 1,4, 8,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 4,5, 8,1, 1H), 6,50 (d, J = 8,7, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,32 (t, J = 4,8, 2H), 3,19 (t, J = 4,8, 2H). EM: (IEN⁺) 296,1

Ejemplo 53 N-(2-clorofenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **143**

A una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (50 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de DMF, en un vial para microondas de 10 ml, se le añadió CuCN (30 mg). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 250 °C en un microondas durante 20 min. El conjunto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar **143**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (m, 2H). EM: (IEN⁺) 395,1

Ejemplo 54 Ácido 3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)benzoico **144**

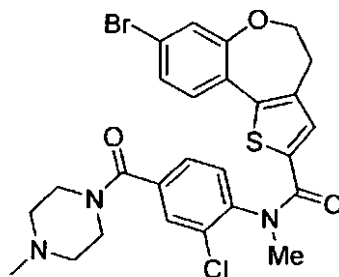
Siguiendo los Ejemplos 44 y 60 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-carboxifenilborónico para dar **144**. EM: (IEN⁺) 490,1

Ejemplo 55 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolin-4-carbonil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida **145**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y morfolina para dar **145**. EM: (IEN⁺) 483,1

Ejemplo 56 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida **146**

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 44 y 60 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-metilfulfonilmetilborónico para dar **146**. EM: (IEN⁺) 524,1

Ejemplo 57 8-acetamido-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **147**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 91, a una solución que contenía 8-bromo-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,095 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 ml, 25,6 mmol) se le añadió 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 9,6 mg, 0,016 mmol;), acetamida (15 mg, 0,25 mmol;) y carbonato de cesio (120 mg, 0,36 mmol), después se desgasificó con gas de nitrógeno durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió

tris(dibencilideneocetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 7,6 mg, 0,0083 mmol;). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se sometió a HPLCi para dar **147** (5,5 %). EM: (IEN^+) 553,2

Ejemplo 58 N2-(2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **148**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y metilamina para dar **148**. EM: (IEN^+) 427,1

Ejemplo 59 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo **149**

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61, se acoplaron 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y carbamato de metilo para dar **149**. EM: (IEN^+) 443,1

Ejemplo 60 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150**

Siguiendo el Ejemplo 10 y el Procedimiento general C, se preparó **150** a partir de ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico **11** y 2-cloro-N-metilanilina. EM: (IEN^+) 449,9.

Ejemplo 61 8-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **151**

15 A una suspensión de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** (100 mg, 0,22 mmol), Cs_2CO_3 (158 mg), acetamida (20 mg) y Xantphos (13 mg) en 1,4-dioxano seco (2 ml) se desgasificó con burbujeo de N_2 . Se añadió Pd_2dba_3 y el tubo de 10 ml se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los
20 extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo en bruto obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para dar **151**. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,03 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). EM: (IEN^+) 427,1

Ejemplo 62 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina **152** Se hicieron reaccionar

2-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepina del Ejemplo 73 con pinacol éster del ácido 3-piridinborónico usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional. La purificación sobre sílice dio **152**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,29 (2H, t), 4,39 (2H, t), 7,05-7,10 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,89 (1H, dt), 8,55 (1H, dd), 8,91 (1H, s). EM: (IEN^+) 280

Ejemplo 63 4-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina **153**

30 Se hicieron reaccionar 2-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepina del Ejemplo 73 con pinacol éster del ácido 4-piridinborónico usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional. La purificación sobre sílice dio **153**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,29 (2H, t), 4,39 (2H, t), 7,06-7,11 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,28 (1H, s), 7,49 (2H, dd), 7,75 (1H, dd), 8,62 (2H, dd). EM: (IEN^+) 280

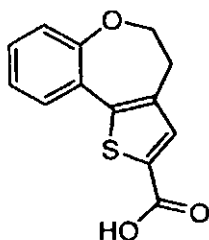
Ejemplo 64 N2-(2-clorofenil)-N2-(2-hidroxietil)-N8-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **154**

35 En condiciones ambientales, un recipiente de reacción que puede cerrarse herméticamente se cargó con 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,08 g, 0,17 mmol), molibdeno hexacarbonilo (0,044 g, 0,167 mmol) en metanol (0,5 ml, 10 mmol)/THF 1 ml, 10 mmol), seguido de la adición de metilamina 2 M en THF (0,251 ml), / trans-D(mu-acetato)bis[di-o-tolilfosfino]bencil]dipaladio (II) (32,3 mg, 0,0334 mmol). Finalmente, se añadió DBU (0,025 ml, 0,167 mmol) y rápidamente el vial de reacción se cerró herméticamente. El vial de reacción cargado se calentó instantáneamente en un microondas Biotage Emrys Optimizer a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y de filtró a través de un
40 lecho de Celite. El filtrado se concentró a un sólido y se purificó por MPLC sobre sílice para dar 3,2 mg **154** (rendimiento = 4,3 % del teórico). EM: (IEN^+) 458,2

Ejemplo 65 N2-(4-cloropiridin-3-il)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **155**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64, 8-bromo-N-(4-cloropiridin-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y metilamina dieron **155** Rendimiento = 2,5% del teórico. EM: (IEN^+) 429,1

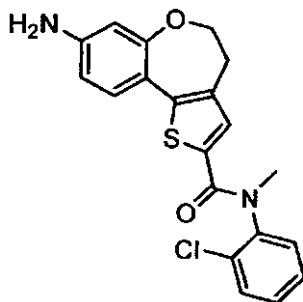
45

Ejemplo 66 N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **156**

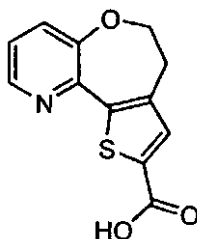
Siguiendo el Procedimiento general C, se preparó **156** a partir de ácido 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico y 2,4-difluoro-N-metilanilina. EM: (IEN⁺) 371,9

5 **Ejemplo 67** N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **157**

Siguiendo el Procedimiento general C, se preparó **157** a partir de ácido 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico y 2-cloro-N-metilanilina. EM: (IEN⁺) 370,1

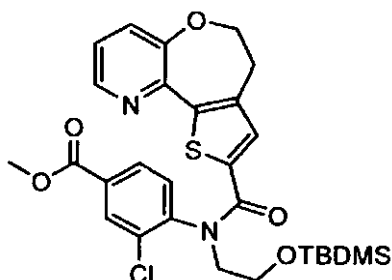
Ejemplo 68 N-(2-clorofenil)-8-(2-hidroxiacetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **158**

- 10 A una mezcla de sal de HCl de 8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (1,0 g, 2,37 mmol) en 30 ml de DCM (diclorometano, cloruro de metileno) se le añadió trietilamina (1 ml, 7,12 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió gota a gota BnOCH₂COCl (0,53 g, 2,85 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a aproximadamente 0,9 g del producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de 8-(2-(benciloxi)acetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo
- 15 [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,6 g, 1,13 mmol) en TFA (5 ml) y CF₃SO₃H (2 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por TLC prep. para dar aproximadamente 320 mg de **158** (rendimiento aislado: 64%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 7,63-7,35 (m, 7H), 6,47 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,94 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,88 (d, J = 5,2 Hz, 2H). EM: (IEN⁺) 443,0
- 20

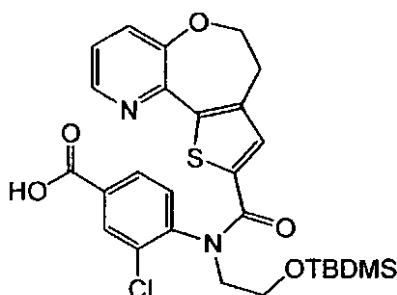
Ejemplo 69 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxi)etil-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **159**

- 25 A una solución que contenía ácido 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico (0,175 g, 0,708 mmol;) en cloruro de metileno (1,84 ml, 28,7 mmol;) se le añadió cloruro de tionilo (0,155 ml, 2,12 mmol;). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió y se concentró al vacío. Al producto en bruto de cloruro de ácido (0,400 g, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (5,22 ml, 64,4 mmol) se le añadió 1,00 M de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (1,16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió 4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)-3-clorobenzoato de metilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una
- 30 noche, se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex

(0-100%), se eluyó a 70 % de EtOAc, para dar 4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-10-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo (rendimiento 58 %). EM: (IEN⁺) 573,2.



- 5 A una solución de 4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-10-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo (0,250 g, 0,436 mmol) en tetrahidrofurano (10,2 ml, 126 mmol) y agua (10,2 ml, 566 mmol) se le añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,0732 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para
10 dar ácido 4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-10-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico (rendimiento 60 %). EM: (IEN⁺) 559,1



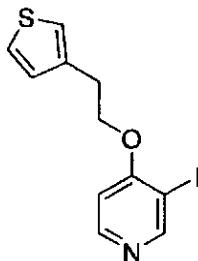
- A una solución de ácido 4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-10-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico
15 (0,0710 g, 0,127 mmol) en cloruro de metileno (1,8 ml, 28 mmol) se le añadió metilamina (0,254 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,221 ml, 1,27 mmol) y después hexafluorofosfato de (N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU, 0,0966 g, 0,254 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis CLEM indicó que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con NH₄Cl sat. y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se
20 filtraron y se concentraron. El producto en bruto de TBDMS-amida se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, eluido a MeOH al 5 %) y se disolvió en tetrahidrofurano (5,00 ml) y ácido acético (0,007 ml, 0,127 mmol). Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (0,127 ml, 1,00 M, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar **159** (rendimiento 22 %). EM: (IEN⁺) 558,1

25 Ejemplo 70 **160**

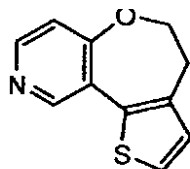
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 69 para preparar **159**, se hicieron reaccionar ácido 4-(N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-10-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico y 1-metilpiperazina para dar **160**, siguiendo tratamiento de fluoruro para retirar el grupo TBDMS. EM: (IEN⁺) 527,2

30 Ejemplo 71 N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)propanamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **161**

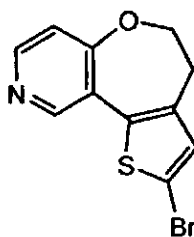
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68 para **158**, se hicieron reaccionar sal de HCl de 8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y cloruro de acrilóilo para dar 8-acrilamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida que se trató con dimetilamina para dar **161**. EM: (IEN⁺) 484,1

Ejemplo 72 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida 162

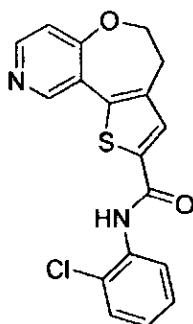
A una solución de 4-cloro-3-yodo-piridina (4,79 g, 20,0 mmol) y 2-(3-tienil)etanol (2,43 ml, 22,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (60 ml, 700 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml, 200 mmol) se le añadió en porciones hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,960 g, 24,0 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó durante 2 horas, se vertió cuidadosamente en 200 ml de agua fría y se extrajo dos veces con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentración al vacío, el residuo en bruto se purificó una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar 3-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina (rendimiento 5,34 g, 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,6, 1H), 7,29 (dd, J = 3,0, 4,8, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, J = 4,9, 1H), 6,70 (d, J = 5,6, 1H), 4,26 (t, J = 6,5, 2H), 3,21 (t, J = 6,5, 2H). EM (IEN⁺) 332,0, 221,9.



Se calentaron 3-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina (1,66 g, 5,00 mmol), acetato de paladio (112 mg, 0,500 mmol), trifenilfosfina (262 mg, 1,00 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml, 1000 mmol) a 115 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó en una columna del gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar 4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin (rendimiento 0,86 g, 85%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,5, 1H), 7,23 (d, J = 5,2, 1H), 6,89 (dd, J = 3,6, 5,3, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H). EM (IEN⁺) 204,0



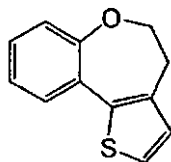
Se añadió gota a gota N-bromosuccinimida (0,237 g, 1,33 mmol) en dimetilformamida (4 ml) a una solución de 4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin (0,250 g, 1,23 mmol) en dimetilformamida (4 ml, 100 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con 40 ml de agua y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó, proporcionando 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina (0,227 g, 63%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,4, 1H), 6,90 (d, J = 5,5, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36 (t, J = 4,7, 2H), 3,19 (t, J = 4,8, 2H). EM (IEN⁺) 282,0



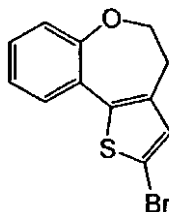
Se añadieron gota a gota 1,6 M de n-butilio en hexano (0,6302 ml) a una solución de 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina (0,227 g, 0,804 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml, 74,0 mmol) a -75 °C. La mezcla de color pardo oscuro se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota 1-cloro-2-isocianato-benceno (0,1421 g, 0,9252 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 20 min. Se añadió HCl ac. 4 N (1 ml) y la mezcla se vertió en 50 ml de NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno, se combinó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el residuo se trituró con acetato de etilo. El precipitado recogido fue N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,19 g, rendimiento del 66%). EM (IEN+) 357,0.

Hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (80 mg, 2,0 mmol) se añadió a una solución de N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (71,4 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 30 min y se mezcló con yoduro de metilo (0,12 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se mezcló con 50 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 25 % de acetato de etilo en cloruro de metileno para dar **162** (rendimiento 50 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,5, 1H), 7,68 (t, J = 5,9, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 6,98 (d, J = 5,5, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,99 (m, 2H). EM (IEN+) 371,1

Ejemplo 73 5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina **163**



A una solución en agitación de 2-yodofenol (6,7 g, 30,6 mmol), 2-(3-tienil)etanol (3,57 g, 27,8 mol) y trifenilfosfeno (8,00 g, 30,6 mmol) en THF, se le añadió lentamente una solución de DEAD (4,8 ml, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación sobre gel de sílice dio 3-[2-(2-yodo-fenoxi)-etil]-tiofeno. Una mezcla de 3-[2-(2-yodo-fenoxi)-etil]-tiofeno (1,55 g, 4,69 mmol), acetato de paladio (II) (105 mg, 0,47 mmol), carbonato potásico (3,2 g, 23,45 mmol), trifenilfosfeno (246 mg, 0,94 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (1,3 g, 4,69 mmol) en DMF se sometió a microondas a 100 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice dio 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina.



A una solución en agitación de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina (440 mg, 2,2 mmol) y ácido acético (10 ml) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se le añadió en porciones N-bromosuccinimida. La reacción se agitó durante 18 horas, permitiendo que la solución alcanzara temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y una solución sat. de carbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina.

Se hizo reaccionar 2-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidin-5-borónico usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional. La purificación sobre gel de sílice y la trituración con éter etílico dio **163**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,26 (2H, t, J = 5,14), 4,37 (2H, t, J =

5,18), 5,16 (2H, s ancho), 7,02-7,09 (3H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 7,91$), 8,56 (2H, s). EM: (IEN⁺) 396

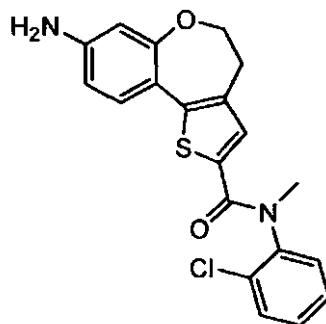
Ejemplo 74 3-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol **164**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 166 para preparar **256**, se disolvió N-(2-clorofenil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,167 g, 0,504 mmol) en 1,4-dioxano (6,2 ml). Se añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson, 0,153 g, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el intermedio de tioamida en bruto. A una solución que contenía el intermedio de tioamida en bruto, en metanol, (7,3 ml) se le añadió hidrazina (1,180 ml, 37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera y se concentró para dar el intermedio de hidrazina en bruto. El intermedio de hidrazina en bruto se cerró herméticamente en un vial con cloroformato de etilo (2,33 ml, 0,014 mol) a 95 °C durante 1 día, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100 %/Hex) para dar **164** (rendimiento 14 %). EM: (IEN⁺) 381,1

Ejemplo 75 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-tiazol-2-amina **165**

15 Se calentaron 6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il-(2-clorofenil)-2-bromoetanona del Ejemplo 37 (100,0 mg, 0,230 mmol) y tiourea (20,14 mg, 0,264 mmol) en etanol (5 ml, 80 mmol) durante 1 hora. El disolvente se evaporó a la mitad del volumen, momento en el que el producto se cristalizó tras un periodo de reposo. El producto **165** se recogió por filtración y se lavó con etanol frío (rendimiento 43 mg, 45%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$, 2H), 7,47 (t, $J = 7,4$, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,16 (dd, $J = 4,5$, 8,1, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,80-4,90 (m, 2H), 4,24 (t, $J = 4,7$, 2H), 3,04 (t, $J = 4,7$, 2H). EM (IEN⁺) 412,1

20 **Ejemplo 76** N-(2-clorofenil)-8-(3-etilureido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **166**



25 Se añadió Pd₂(dba)₃ sólido (101 mg, 0,11 mmol) y BINAP (205 mg, 0,33 mmol) a un matraz de 10 ml y el conjunto se purgó con nitrógeno. En el matraz se añadió 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 1,11 mmol), benzofenono imina (303 mg, 1,67 mmol), NaO^tBu (213 mg, 2,22 mmol) y tolueno (30 ml). La mezcla se calentó a 80 °C con agitación hasta que el material de partida se hubo consumido (determinado por análisis de TLC). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (5:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar N-(2-clorofenil)-8-(difenilmetileneamino)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, rendimiento 65 %). Se disolvió N-(2-clorofenil)-8-(difenilmetileneamino)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (4,9 g, 8,92 mmol) en 10 ml de MeOH. A la solución se le añadieron 6 ml de CH₃COCl en MeOH (1: 10). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de concentrarse al vacío. El residuo se lavó con EtOAc para dar 8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, rendimiento 95 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 7,59-6,60 (m, 8H), 4,21 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).

40 A una solución de sal de HCl de 8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,25 g, 0,593 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió DIPEA (0,52 ml, 2,97 mmol) e isocianato de etilo (0,1 g, 1,4 mmol). La solución se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para proporcionar aproximadamente 0,113 g de **166** (rendimiento aislado: 42 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,56 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,0$, 8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 6,0$, 7,2 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,01 (t, $J = 12$ Hz, 3H). EM: (IEN⁺) 456,1

Ejemplo 77 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metilureido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **167**

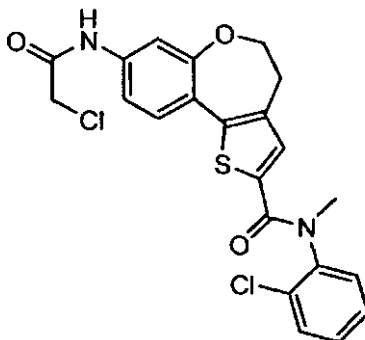
Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76,

8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida e isocianato de metilo dieron **167**. EM: (IEN⁺) 442,1

Ejemplo 78 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-ureido-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **168**

- 5 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76, se hizo reaccionar 8-amino-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con carbonil diimidazol y cloruro de amonio para dar **168**. EM: (IEN⁺) 428,1

Ejemplo 79 N-(2-clorofenil)-8-(2-(dietilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **169**



- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 147 para **237**, se hicieron reaccionar 8-(2-cloroacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y dietilamina para dar **169**. EM: (IEN⁺) 498,2

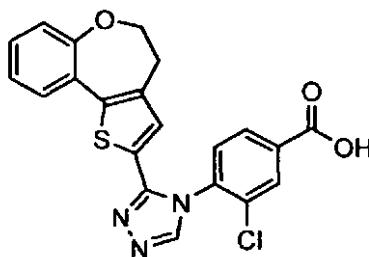
Ejemplo 80 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-morfolinoacetamido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **170**

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 147 para **237**, se hicieron reaccionar 8-(2-cloroacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y morfolina para dar **170**. EM: (IEN⁺) 512,2

Ejemplo 81 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **171**

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 147 para **237**, se hicieron reaccionar 8-(2-cloroacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y N-metilpiperazina para dar **171**. EM: (IEN⁺) 525,3

Ejemplo 82 (3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona **172**



- 25 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico y N-metilpiperazina por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **172**. EM: (IEN⁺) 506,2

- 30 **Ejemplo 83** N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **173**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 3-aminometilpiridina dieron **173**. EM: (IEN⁺) 504,0

Ejemplo 84 N2-(2-clorofenil)-N8-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-

2,8-dicarboxamida **174**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 1-amino-1-ciclopentanemetalol dieron **174**. EM: (IEN⁺) 511,0

- 5 Ejemplo 85 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **175**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 1-valinol dieron **175**. EM: (IEN⁺) 513,2

- 10 Ejemplo 86 N-(2-clorofenil)-8-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **176**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y -hidroxipiperidina dieron **176**. EM: (IEN⁺) 497,2

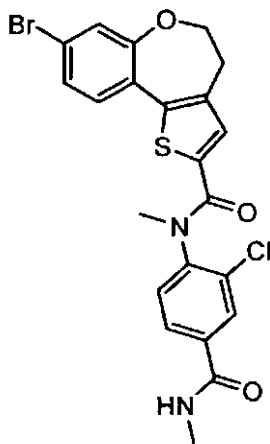
- 15 Ejemplo 87 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-2-hidroxipropil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **177**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y (S)-(+)-1-amino-2-propanol dieron **177**. EM: (IEN⁺) 471,0

- 20 Ejemplo 88 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxipropan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **178**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 1-alaninol dieron **178**. EM: (IEN⁺) 471,1

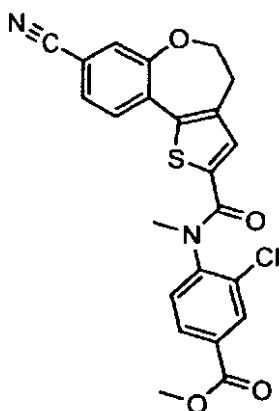
- 25 Ejemplo 89 N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **179**



- 30 Siguiendo el Ejemplo 91, a una solución de 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo en tetrahidrofurano y agua se le añadió hidróxido de litio, monohidrato, para dar ácido 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico, que se acopló con metilamina, HBTU y DIEA en diclorometano para dar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida.

- 35 A una solución que contenía 8-bromo-N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y metilamina en tetrahidrofurano se le añadió molibdenohexacarbonilo, trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II). Después, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y se tapó rápidamente para prevenir que se escapara gas de CO. La mezcla de reacción se calentó en un microondas, después se diluyó con EtOAc y después se filtró a través de Celite. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se sometió a HPLC FI para dar **179**. EM: (IEN⁺) 484,1

Ejemplo 90 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **180**

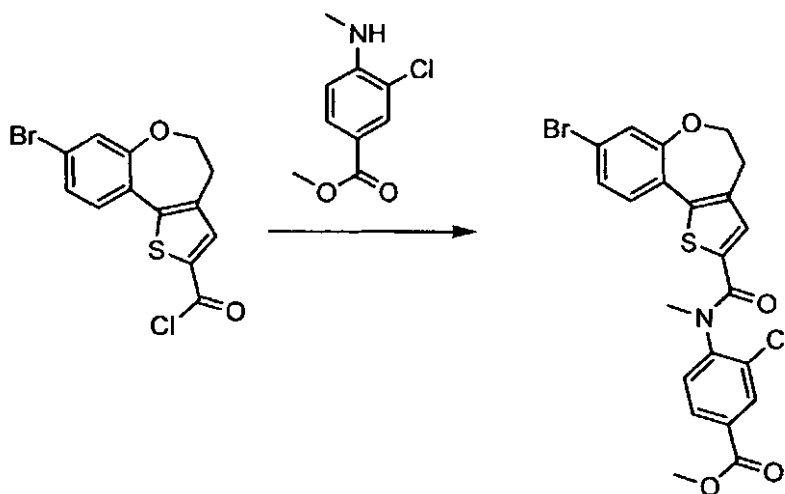


5 Siguiendo el Ejemplo 53, 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo y CuCN dieron

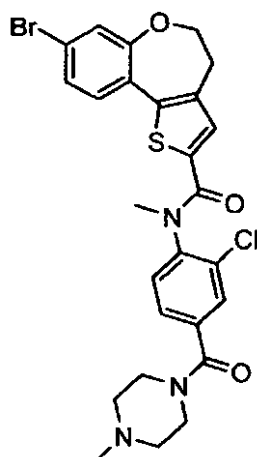
3-cloro-4-(8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo.

Siguiendo el Ejemplo 91, se saponificó 3-cloro-4-(8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo con hidróxido de litio en THF y agua, después, el ácido carboxílico se acopló con metilamina, HBTU y DIEA en diclorometano para dar **180**. EM: (IEN⁺) 452,1

10 **Ejemplo 91** N2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **181**



A una solución que contenía 3-cloro-4-(metilamino)benzoato de metilo (0,184 g, 0,922 mmol) en N,N-dimetilformamida (11,0 ml, 142 mmol) se le añadió hidruro sódico (0,0369 g, 0,922 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después se añadió cloruro de 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,288 g, 0,838 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100%) para dar 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo (rendimiento 65 %). EM: (IEN⁺) 508,2



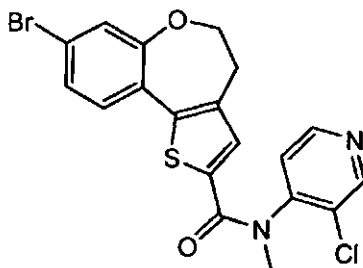
A una solución de 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo (0,180 g, 0,355 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml, 74,0 mmol) y agua (6,00 ml, 333 mmol) se le añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,0596 g, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar ácido 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico. A una solución de ácido 4-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoico (175 mg, 0,355 mmol;) en cloruro de metileno (5,1 ml, 79 mmol) se le añadió 1-metil-piperazina, (0,047 ml, 0,43 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,618 ml, 3,55 mmol) después hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,269 g, 0,710 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h. El análisis CLEM indicó que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM) para dar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonyl)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (rendimiento 82 %). EM: (IEN⁺) 576,4

A una solución que contenía 8-bromo-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonyl)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,075 g, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (1,50 ml, 18,5 mmol), 2,00 M de metilamina en tetrahidrofurano (0,196 ml) se le añadió molibdenohexacarbonilo (34,4 mg, 0,130 mmol), trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (18,3 mg, 0,0196 mmol), después 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (9,75 ul, 0,0652 mmol) y se tapó rápidamente para prevenir que se escapara gas de CO. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se filtró a través de Celite. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se sometió a HPLC FI para dar **181** (Rendimiento del 32 %). EM: (IEN⁺) 553,2

Ejemplo 92 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonyl)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **182**

Siguiendo los Ejemplos 53 y 91, 8-bromo-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonyl)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y CuCN dieron **182**. EM: (IEN⁺) 521,2

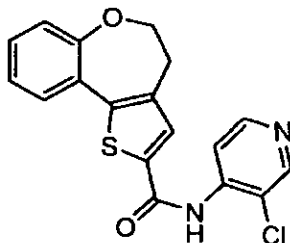
Ejemplo 93 N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **183**



Una solución de 8-bromo-N-metil-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida, (0,050 g, 0,100 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborano (0,033 g, 0,173 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) 0,0133 g, 0,0115 mmol) y 1 M de carbonato sódico en agua (0,2 ml, 0,2 mmol) en 1 ml de DMF se calentó instantáneamente en un microondas Emry Optimizer a 150 °C durante 10 minutos. Después, la

mezcla se diluyó con EtOAc y se lavaron con agua y una solución salina y se concentró a un residuo sólido, que se recogió en DMF a una concentración de 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **183** (rendimiento = 25 % del teórico). EM: (IEN⁺) 437,1

Ejemplo 94 N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **184**



Seguendo el Ejemplo 17, se hicieron reaccionar 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo y 4-amino-3-cloropiridina para dar N-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida. A una solución de N-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,340 g, 0,953 mmol) en DMF (5 ml, 60 mmol) se le añadió hidruro sódico (0,0381 g, 0,953 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min, seguido de la adición de yoduro de metilo (65,25 ul, 1,048 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Una alícuota se analizó por CL/EM, mostrando una conversión limpia en el producto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavaron con agua/ solución salina, se secó (Na₂SO₄) y después se concentró para dar una residuo que se analizó por CL/EM y RMN ¹H. El producto en bruto se recogió en DMF a aproximadamente 100 mg/ml, pero no era totalmente soluble. El material insoluble se purificó por HPLC preparativa de FI para dar **184** (rendimiento 30 % del teórico). EM: (IEN⁺) 372,2

Ejemplo 95 N8-(2-aminoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **185**

Seguendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y etanodiamina dieron **185**. EM: (IEN⁺) 456,0

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y etilendiamina dieron **185**. EM (IEN) 456,0

Ejemplo 96 N8-(2-acetamidoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **186**

Seguendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y N-acetiletanodiamina dieron **186**. EM: (IEN⁺) 498,0

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y N-(2-aminoetil)acetamida dieron **186**. EM (IEN) 498,0

Ejemplo 97

N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(metilamino)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **187**

Seguendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y N-metiletanodiamina dieron **187**. EM: (IEN⁺) 470,1

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y N1-metiletano-1,2-diamina dieron **187**. EM (IEN): 470,1

Ejemplo 98 N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **188**

Seguendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y N,O-dimetilhidroxilamina dieron **188**. EM: (IEN⁺) 457,0

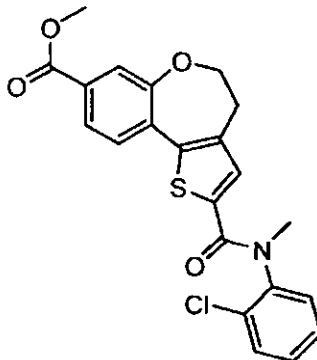
Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina dieron **188**. EM (IEN) 457,0

Ejemplo 99 N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **189**

Seguendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y O-metilhidroxilamina dieron **189**. EM: (IEN⁺) 443,1

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y clorhidrato de O-metilhidroxilamina dieron **189**. EM (IEN) 443,1

Ejemplo 100 N-(2-clorofenil)-8-(hidroximetil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **190**



- 5 A una solución de éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico (1 g, 2,3 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (174 mg, 4,6 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se supervisó por CL-EM. Cuando desapareció el material de partida, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua y una solución acuosa al 10 % de NaOH. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se recrystalizó en MeOH para dar **190** en forma de un sólido de color amarillo (450 mg, rendimiento 48,9 %). EM (IEN) 399,8

Ejemplo 101 N-(2-cloro-4-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida **191**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 124 para **214**,

- 15 se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(N-metil,10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo y 2-aminopropan-1-ol para dar **191**. EM: (IEN⁺) 472,1

Ejemplo 102 N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida **192**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 124 para **214**,

- 20 se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(N-metil,10-aza,4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo y 1-aminopropan-2-ol para dar **192**. EM: (IEN⁺) 472,1

Ejemplo 103

N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida **193**

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 124 para **214**, se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(N-metil,10-aza,4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo y piperazina para dar **193**. EM: (IEN⁺) 483,2

Ejemplo 104 N8-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **194**

- 30 Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 2-(imidazol-1-il)-etilamina dieron **194**. EM: (IEN⁺) 520,8

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina dieron **194**. EM (IEN) 520,8

Ejemplo 105 N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **195**

- 35 Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 3-metil-1,3-butanodiamina dieron **195**. EM: (IEN⁺) 484,1

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 2-metilpropane-1,2-diamina dieron **195**. EM (IEN): 484,1

Ejemplo 106 8-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **196**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, el acoplamiento de Suzuki de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido (3-aminofenil)borónico dio **196**.

Ejemplo 107 N-(2-clorofenil)-8-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **197**

Se hizo reaccionar 8-(bromometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina, usando el procedimiento del Ejemplo 153 para dar **197**.

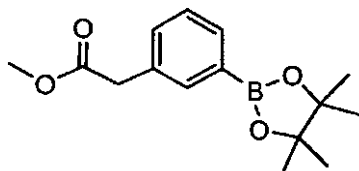
Ejemplo 108 ácido 2-(3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acético **198**

Se trató 2-(3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acetato de metilo **200** con hidróxido de litio en THF y agua para dar **198**. EM: (IEN⁺) 503,7

Ejemplo 109 N-(2-clorofenil)-8-(3-cianofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **199**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, el acoplamiento de Suzuki de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-cianofenilborónico dio **199**. EM: (IEN⁺) 471,1

Ejemplo 110 2-(3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acetato de metilo **200**



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, se calentaron 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150**, 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo, acetato potásico y Pd(dppf)Cl₂ en acetonitrilo y DMSO a 80 °C durante una noche para dar **200**. EM: (IEN⁺) 518,2

Ejemplo 111 N-(2-clorofenil)-8-(3-(hidroximetil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **201**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **150** y ácido 3-hidroximetilfenilborónico para dar **201**. EM: (IEN⁺) 476,16

Ejemplo 112

N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **202**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y N-metilpiperazina dieron **202**. EM: (IEN⁺) 496,2

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 1-metilpiperazina dieron **202**. EM (IEN) 496,2

Ejemplo 113 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **203**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y 1-(N-aminoetil)-4-metil piperazina dieron **203**. EM: (IEN⁺) 539,2

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina dieron **203**. EM (IEN) 539,2

Ejemplo 114

N2-(2-clorofenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **204**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y N,N'-dimetiletanodiamina dieron **204**. EM: (IEN⁺) 484,0

Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo y N1,N1-dimetiltano-1,2-diamina dieron **204**. EM (IEN) 484,0

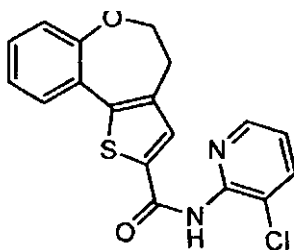
Ejemplo 115 N2-(2-clorofenil)-N8-isopropil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **205**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** e isopropilamina dieron **205**. EM: (IEN⁺) 455,0

5 Alternativamente, cloruro de 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo e isopropilamina dieron **205**. EM (IEN) 455,0

Ejemplo 116 N2-(2-clorofenil)-N8-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **206**

Siguiendo el Ejemplo 47 y el Procedimiento general C, 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo **138** y etilamina dieron **206**. EM: (IEN⁺) 441,0

Ejemplo 117 N-(3-cloropiridin-2-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **207**

10 Una solución de agua enfriada con hielo de 2-amino-3-cloropiridina (0,200 g, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml, 18 mmol) se hizo reaccionar con una solución en THF de hexametildisilazani sódico 1 M para dar una solución transparente. Esta reacción se agitó a una temperatura enfriada durante 30 minutos. A continuación, se añadió en porciones cloruro de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,100 g, 0,378 mmol) en forma de un sólido.

15 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con control para formación del producto deseado y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. Este residuo se recogió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, después una solución salina y se secó (Na₂SO₄). El material bruto se purificó mediante MPLC sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo del 10 % al 80 %/hexanos para dar 128 mg de N-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida, 34 % del rendimiento teórico.

20 A una solución de N-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida en acetonitrilo (0,702 ml) se le añadió hexametildisilazano (0,029 ml, 0,140 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió gota a gota cloro(clorometil)dimetilsilano (0,029 ml, 0,224 mmol) a la solución a reflujo y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se equilibró a temperatura ambiente y se concentró a un residuo sólido. El sólido se recogió en diglima (2 ml, 10 mmol) y se trató con carbonato de cesio (0,21 g, 1,4 mmol) a

25 reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó de la acuosa en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con una solución salina, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a un sólido. Este material en bruto se recogió en metanol a 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI para dar 24 mg de **207**, 29% del rendimiento teórico. EM: (IEN⁺) 371,1

Ejemplo 118 N-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **208**

30 Siguiendo el Ejemplo X para preparar **207**, se hicieron reaccionar cloruro de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo y 3-amino-4-trifluorometilpiridina, seguido de metilación para dar **208** (rendimiento del 8 % del teórico). EM: (IEN⁺) 344,1

Ejemplo 119 3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-metilbenzamida **209**

35 Se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico y metilamina por un procedimiento similar que el de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **209**. EM: (IEN⁺) 437,1

Ejemplo 120

N-(2-clorofenil)-8-(2-(dimetilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **210**

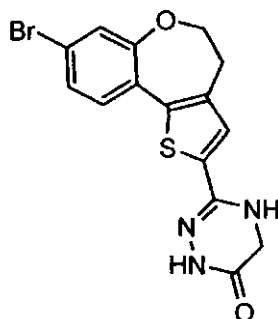
40 Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 147 para la síntesis de **237**, se hizo reaccionar 8-(2-cloroacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con dimetilamina para dar **210**. EM: (IEN⁺) 470,2

Ejemplo 121 8-(2-acetamidoacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **211**

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 147 para **237**, se hicieron reaccionar 8-(2-cloroacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y acetamida para dar **211**. EM: (IEN⁺)

484,1

Ejemplo 122 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona **212**

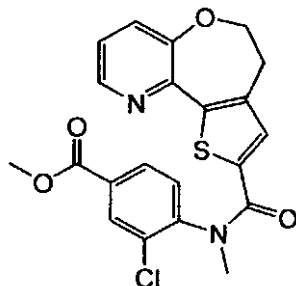


5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44 para **134**, se hicieron reaccionar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **212**. EM: (IEN⁺) 366,2

Ejemplo 123 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **213**

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 124 para **214**, se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(N-metil, 10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo y metilamina para dar **213**. EM: (IEN⁺) 428,1

Ejemplo 124 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza,4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida **214**



15 A una solución de ácido 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico **16** del Ejemplo 10 (0,350 g, 1,42 mmol) en cloruro de metileno (3,68 ml, 57,4 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (0,310 ml, 4,25 mmol;). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El cloruro de ácido en bruto (0,424 g, 2,12 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,4 ml, 129 mmol;) y se añadió 1,00 M de bis(trimetilsililo)amida sódica en tetrahidrofurano (2,12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió 3-cloro-4-(metilamino)benzoato de metilo a 0 °C . La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100%) (eluida con EtOAc 70 %) para dar 3-cloro-4-(N-metil, 10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo (rendimiento 77 %). EM: (IEN⁺) 430,0

25 El éter metílico de 3-cloro-4-(N-metil,10-aza, 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo se hidrolizó y el ácido resultante (53,0 mg, 0,128 mmol;) se disolvió en cloruro de metileno (1,8 ml, 28 mmol). Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,0208 g, 0,256 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,222 ml, 1,28 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,0972 g, 0,256 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que el análisis CLEM indicó que la reacción estaba completa. La reacción se detuvo con NH₄Cl sat. y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) (eluido a MeOH al 5 %) para dar **214** (rendimiento 88 %). EM: (IEN⁺) 442,1

Ejemplo 125

N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida **215**

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 124 para **214**, se hicieron reaccionar 3-cloro-4-(N-metil, 10-aza,

4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoato de metilo y 1-metilpirerazina para dar **215**. EM: (IEN⁺) 497,2

Ejemplo 126 2-(2-amino-5-(2-clorofenil)tiazol-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **216**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y el Procedimiento general C, 4-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina **271** y metilamina (1,0 M en tetrahidrofurano) dieron **216**. EM: (IEN⁺) 468,1

Ejemplo 127

2-(4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **217**

- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y el Procedimiento general C, 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol y metilamina (1,0 M en tetrahidrofurano) dieron **217**. EM: (IEN⁺) 451,1

Ejemplo 128 (4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona **218**

- 15 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,755 mmol) y trietilamina (0,105 ml, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml, 18 mmol) se le añadió en porciones cloruro de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (0,100 g, 0,378 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente con control para formación del producto deseado. La reacción se agitó durante una noche. Después de tratamiento acuoso, el material en bruto recogió en DMF a una concentración de 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **218** (rendimiento = 80% del teórico). EM: (IEN⁺) 362,2

Ejemplo 129 N-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **219**

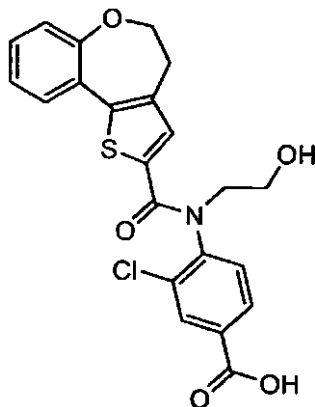
- 20 Siguiendo el Ejemplo 117 para preparar **207**, se hicieron reaccionar cloruro de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo y 3-amino-4-cloropiridina, seguido de metilación para dar **219** (rendimiento del 29% del teórico). EM: (IEN⁺) 371,2

Ejemplo 130 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-

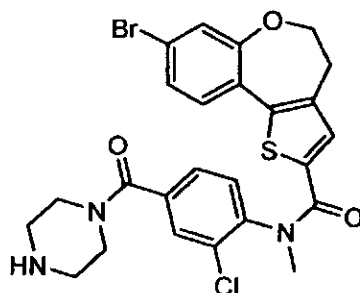
4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **220**

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 91, se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[6]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y dimetilamina para dar **220** (rendimiento 50 %). EM: (IEN⁺) 471,1

Ejemplo 131 N-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **221**



- 30 Siguiendo el Ejemplo 91, se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y 1-metilpiperazina para dar **221** (rendimiento 30 %). EM: (IEN⁺) 526,2

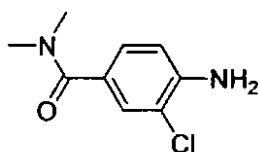
Ejemplo 132N2-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **222**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 91 para preparar **181**, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida y metilamina para dar **222**. EM: (IEN⁺) 539,2

Ejemplo 133 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **223**

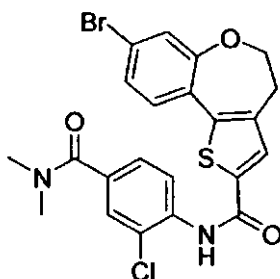
- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 91 para preparar **181**, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida, metilamina y molibdenohexacarbonilo en catalización por paladio para dar **223**. EM: (IEN⁺) 498,1.

Etapa 1: Preparación de 4-amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida



- 15 Se añadió DIPEA (116 ml, 699,5 mmol) en una suspensión de clorhidrato de dimetilamina (28,51 g, 349,6 mmol) en THF (600 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, se añadieron por separado ácido 4-nitrobenzoico (30,00 g), 174,8 mmol) y HATU (86,41 g, 227,2 mmol) en la suspensión anterior. La mezcla de reacción continuó agitándose durante 1,5 h. Después, se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluida con Hexanos: EtOAc = 1: 1, para 4-amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida (34,72 g, rendimiento: 89%). IEN-EM: 199,06. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,39 (s, 1H, ArH), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 4,24 (a, 2H, NH₂), 3,05 (s, 6H, 2CH₃).

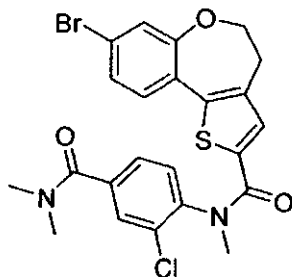
Etapa 2: Preparación de 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida



- 25 Una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico (25,00 g, 76,9 mmol) en SOCl₂ (200 ml) se calentó a 90-100 °C durante 3 h. La concentración de la mezcla de reacción dio el cloruro de ácido en bruto. Una suspensión del cloruro de ácido en THF (600 ml) se trató con una solución de 4-amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida (18,23 g, 92,3 mmol) y piridina (14 ml) en THF (200 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de concentración, se añadió agua (200 ml) en la mezcla. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (29,88 g, rendimiento: 77%). IEN-EM: 504,99. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,14 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, ArH), 7,67-7,57 (m, 3H, ArH), 7,40-7,25 (m, 3H, ArH), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 3,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (s, 3H, CH₃), 2,92

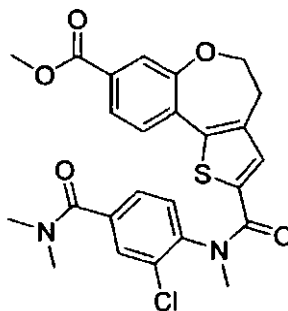
(s, 3H, CH₃).

Etapa 3: Preparación de 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (5)



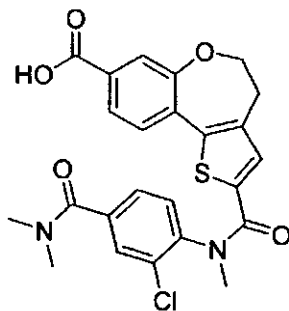
- 5 A una solución de 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidro-benzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (29,0 g, 57,3 mmol), Cs₂CO₃ (37,40 g, 114,7 mmol) en DMF (600 ml), se le añadió lentamente CH₃I (30 ml, 479,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La concentración retiró aproximadamente 200 ml de DMF y después se añadió agua (100 ml) a la mezcla. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (29,50 g, rendimiento: 99%). IEN-EM: 519,4. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,72-7,68 (m, 2H, ArH), 7,52-7,49 (m, 1H, ArH), 7,30-7,20 (m, 3H, ArH), 6,76 (s, 1H, =CH), 4,19 (s, 2H, CH₂), 3,29 (s, 3H, CH₃), 3,00 (s, 3H, CH₃), 2,96 (s, 2H, CH₂), 2,93 (s, 3H, CH₃).

Etapa 4: Preparación de 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil) (metil)-carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo



- 15 La mezcla de 8-bromo-N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (27,0 g, 51,9 mmol), dppf (23,20 g, 41,9 mmol), Pd(OAc)₂ (5,8 g, 25,8 mmol), TEA (27 ml), en DMF (270 ml) y MeOH (400 ml) se agitó en una atmósfera de CO (3,44 MPa (270 psi)) a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluida con Hexanos: EtOAc = 1: 1 para dar 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil) (metil)-carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (23,00 g, 89%). IEN-EM: 499,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,74-7,69 (m, 2H, ArH), 7,58-7,47 (m, 4H, ArH), 6,79 (s, 1H, =CH), 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, CH₃), 3,31 (s, 3H, CH₃), 3,01 (a, 5H, CH₂, CH₃), 2,94 (s, 3H, CH₃).

- 25 Etapa 5: Preparación de ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico



Se disolvió 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil) (metil)-carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (25,00 g, 50,1 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml). La solución se trató con LiOH·H₂O

(5,26 g, 125,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró para retirar el disolvente de THF y la mezcla se acidificó con HCl 2 N. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenil)(metil)carbamoyl)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (20,00 g, 82%). IEN-EM: 485,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 51,66-7,60 (m, 3H, ArH), 7,46-7,42 (m, 3H, ArH), 6,99 (s, 1H, =CH), 4,23 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 3,39 (s, 3H, CH₃), 3,14 (s, 3H, CH₃), 3,07 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 3,02 (s, 3H, CH₃).

Etapa 6: Preparación de N²-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-N⁸,N⁸-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **223**

Se añadió DIPEA (16,83 g, 130,2 mmol) a una suspensión de clorhidrato de H₂NMe·HCl (5,02 g, 74,4 mmol) en THF (180 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron por separado ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenil)(metil)carbamoyl)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (9,00 g, 18,6 mmol) y HATU (21,22 g, 55,8 mmol) en la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró para retirar el disolvente, la mezcla resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó con HCl 2 N (200 ml), agua (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluida con CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1 (3,70 g, 40 %) para producir **223**. IEN-EM: 498. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,58 (s, 1H, ArH), 7,42-7,29 (m, 4H, ArH), 6,92 (s, 1H, ArH), 6,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, NH), 4,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 3,37 (s, 3H, CH₃), 3,12 (s, 3H, CH₃), 3,04-2,98 (m, 8H, CH₂, 2CH₃).

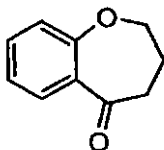
Ejemplo 134 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-4H-1, 2,4-triazol **224**

A una solución de 8-bromo-N-isopropil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (180 mg, 0,49 mmol) en 5 ml tolueno se le añadió pentacloruro de fósforo (0,184 g, 0,88 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró cuidadosamente. El residuo en bruto se disolvió en 10 ml de THF y se trató con formil hidrazina (118 mg, 2,0 mmol) y carbonato potásico (0,340 g, 2,46 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en tolueno (10 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0,087 mmol). El conjunto se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato sódico y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar **224** en forma del producto en bruto que pudo usarse sin purificación adicional en operaciones posteriores. Una pequeña cantidad se purificó por HPLC de fase inversa para propósitos analíticos. RMN ¹H (dmsó-d₆, 400 MHz) δ 11,9 - 8,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 1,48 (d, 6H). EM (IEN) 392,1

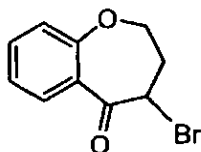
Ejemplo 135 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **225**

Se preparó a partir de N-(1-metilpiperidin-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **225**, usando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 175. EM (IEN) 383,2

Ejemplo 136 (2-cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **226**

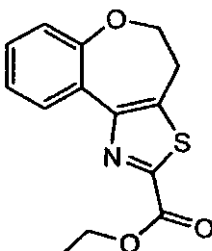


A una solución de fenol (3,16 g, 33,6 mmol) en acetonitrilo, se le añadió 4-bromobutirato de etilo (4,8 ml, 33,6 mmol), carbonato potásico (4,64 g, 33,6 mmol) y yoduro de tetrabutylammonio (370 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a reflujo durante 2 días antes de enfriarse, se filtró, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar éster etílico del ácido 4-fenoxi-butírico. Se hidrolizó éster etílico del ácido 4-fenoxi-butírico en su ácido carboxílico correspondiente usando hidrólisis mediada por hidróxido sódico para producir ácido 4-fenoxi-butírico. A una solución de ácido 4-fenoxi-butírico (7,67 g, 29,6 mmol) en diclorometano anhidro se le añadió cloruro de oxalilo (4,4 ml, 50,3 mmol) y una gota de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (90 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de tricloruro de aluminio (4,73 g, 35, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación en un baño de hielo que se elevó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre ácido clorhídrico conc. (30 ml) agitado en 100 g de hielo y después se agitó durante 90 minutos más hasta que el hielo se fundió por completo. La fase acuosa se lavó 3 veces con diclorometano, antes de que se combinaran los extractos orgánicos, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por trituración con éter dietílico dio 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona.



A una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (3,10 g, 12,8 mmol) en éter dietílico a 0 °C, se le añadió bromo (625 µl, 12,2 mmol) y se agitó durante 2,5 horas, aumentando gradualmente la temperatura a temperatura ambiente. La purificación sobre gel de sílice y la trituración con éter etílico y hexanos dio

5 4-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona.



A una solución de 4-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (4,0 g, 12,4 mmol) en etanol, se le añadió tiooxamato de etilo (5,0 g, 37,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La purificación sobre gel de sílice dio éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico, que se hidrolizó en el ácido carboxílico, ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico, en THF, hidróxido sódico y agua. Se acopló ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico con 2-cloro-N-metilanilina usando el Procedimiento general B. La purificación sobre gel de sílice dio **226**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,24 (2H, t), 3,37 (3H, s), 4,17-4,25 (2H, m), 6,74-6,79 (1H, m), 6,85 (1H, dd), 7,02-7,07 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,27-7,33 (3H, m), 7,42-7,45 (1H, m). EM: (IEN⁺) MH 371

10

15 Ejemplo 137 N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **227**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5 -dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y 1-aminopropan-2-ol por un procedimiento similar a la de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **227**. EM: (IEN⁺) 471,1

20 Ejemplo 138 N-(2-cloro-4-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **228**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico t 2-aminopropan-1-ol por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **228**. EM: (IEN⁺) 471,0

25 Ejemplo 139 N-(4-(3-(1 H-imidazol-1-il)propilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **229**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y 3-(1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **229**. EM: (IEN⁺) 521,1

30 Ejemplo 140 N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **230**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y N-(2-aminoetil)acetamida por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **230**. EM: (IEN⁺) 498,1

35 Ejemplo 141 N-(2-cloro-4-(isopropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **231**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico e isopropilamina por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **231**. EM: (IEN⁺) 455,1

Ejemplo 142 N-(2-cloro-4-(dipropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **232**

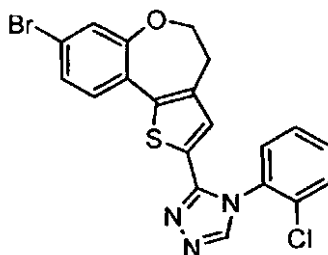
40 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y

dietilamina por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **232**. EM: (IEN⁺) 497,0

Ejemplo 143 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida **233**

Seguendo el Ejemplo 16, se convirtió ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico en el cloruro de ácido y se hizo reaccionar con N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-2-cloroanilina. La destilación dio **233** (rendimiento 25 %). EM: (IEN⁺) 480

Ejemplo 144 ácido 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico **234**

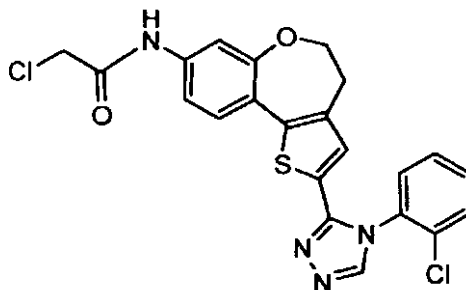


Seguendo los procedimientos para preparar **138**, se metoxiló 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol para dar 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo, que se trató con LiOH en THF y agua a 50 °C durante 2 h, se enfrió y se acidificó con HCl 2 N. El precipitado se recogió y se secó para dar **234**. EM (IEN): 424,0.

Ejemplo 145 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-8-amina **235**

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 76, se convirtió 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol en **235**. EM: (IEN⁺) 395,2

Ejemplo 146 N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-8-il)-2-morfolinoacetamida **236**

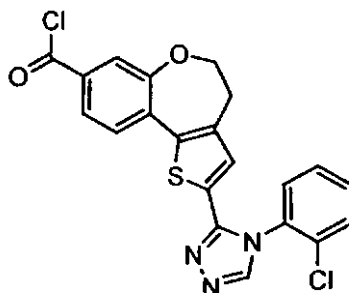


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 147 para **237**, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)acetamida con morfolina para dar **236**. EM: (IEN⁺) 522,3

Ejemplo 147 N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-8-il)-2-(dimetilamino)acetamida **237**

A una solución de sal de HCl de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-amina (0,5 g, 1,16 mmol) en DCM seco (30 ml) se le añadió DIPEA (0,61 ml, 3,48 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-acetilo (0,2 g, 1,74 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en bruto (0,45 g, rendimiento: 82 %). Se mezcló 2-cloro-N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)acetamida (0,2 g, 0,424 mmol) con sal de HCl de NH(CH₃)₂ (0,172 g, 2,12 mmol) y NEt₃ (0,3 ml, 2,12 mmol) en 15 ml de DCM. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se inactivó con agua enfriada con hielo. La extracción con EtOAc y la evaporación de los extractos orgánicos dio el producto en bruto. Este se purificó por TLC preparativa para proporcionar **237** (40 mg, rendimiento aislado: 20%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,79-7,38 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H). EM: (IEN⁺) 480,1

Ejemplo 148 N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **238**



5 Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 2-metilpropano-1,2-diamina dieron **238**. EM (IEN) 494,1.

Ejemplo 149 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-etil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **239**

Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y etilamina dieron **239**. EM (IEN) 450,9

Ejemplo 150 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **240**

10 Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y metilamina dieron **240**. EM (IEN) 436,9

Ejemplo 151

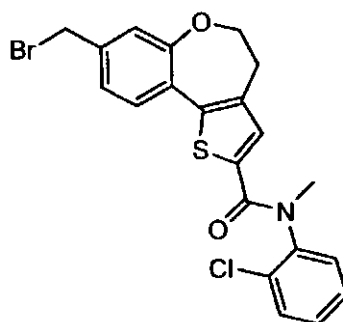
N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **241**

15 Se hizo reaccionar 8-(bromometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con N-metilpiperazina usando el procedimiento del Ejemplo 153 para **243** para dar **241**. EM: (IEN⁺) 482,0

Ejemplo 152 N-(2-clorofenil)-8-((dimetilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **242**

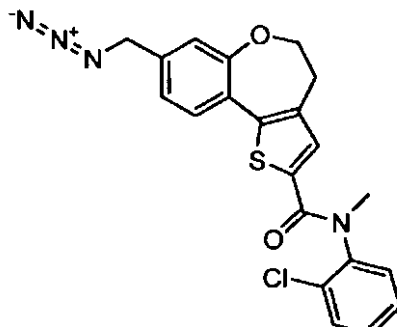
Se hizo reaccionar 8-(bromometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con dimetilamina usando el procedimiento del Ejemplo 153 para **243** para dar **242**. EM: (IEN⁺) 427,0

20 **Ejemplo 153** N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((metilamino)metil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **243**



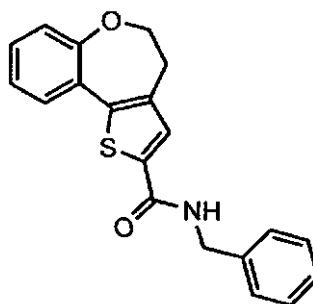
25 A una solución de CH₃NH₂ en EtOH (0,25 ml) se le añadió TEA (0,5 ml) y 8-(bromometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (250 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C antes de añadir agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) para proporcionar **243** en forma de un sólido de color amarillo claro (95,6 mg, 42,8%). EM: (IEN⁺) 412,9

Ejemplo 154 8-(aminometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **244**



- 5 Se disolvió 8-(azidometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) en 10 ml de MeOH. A la solución se le añadió Pd/C (10 mg) y se cargó con H₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. Se filtró y se concentró al vacío para obtener **244** (54,1 mg, rendimiento 59%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48-8,52 (m, 2H₂), 6,55-7,47 (m, 8H), 4,15 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,91-3,95 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (t, J = 4,8Hz, 2H). EM: (IEN⁺) 382,1

Ejemplo 155 4-bencil-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **245**



- 10 Se preparó a partir de N-bencil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **245** usando un procedimiento similar al descrito para **265** en el Ejemplo 175. La retirada del grupo acetoxi es espontánea en condiciones para ciclación (carbonato potásico, etanol y agua). EM (IEN) 376,2

Ejemplo 156 N-(2,6-diclorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **246**

- 15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 166, se disolvió 2-bromo-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina (0,112 g, 0,397 mmol) en tetrahidrofurano (6,03 ml). Se añadió gota a gota n-butilitio en hexano (2,50 M, 0,190 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió isocianato de 2,6-diclorofenilo (0,149 g, 0,794 mmol) a la mezcla a -78 °C y después se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y después se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) (eluido a 40 %) para dar el intermedio de amida que se disolvió en DMF (5,00 ml) a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (19,0 mg, 0,794 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se añadió yoduro de metilo (0,113 g, 0,794 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y después se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar **246** (rendimiento 30 %). EM: (IEN⁺) 405,1

- 25 **Ejemplo 157** N-(2,4-diclorofenil)-9-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **247**

- 30 Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-Dicloro-fenil)-metil-carbamoyl]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y 4-(dimetilamino)piperidina por el Procedimiento general B para dar **247**. RMN: (CDCl₃): 1,45-1,62 (2H, m a), 1,88-2,01 (2H, a, m), 2,39 (6 H, s, Me), 2,50-2,61 (1 H, m a), 2,82-3,10 (2H, m a), 3,07-3,09 (2H, m), 3,38 (3 H, s, Me), 3,80-4,01 (1 H, m a), 4,26-4,29 (2H, m), 4,58-4,79 (1 H, m a), 6,85 (1 H, s, Ar), 7,02 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,25 (1 H, dd, J = 8,2 y 2,0, Ar), 7,28-7,32 (1 H, m, Ar), 7,37-7,39 (1 H, m, Ar), 7,55 (1 H, s, Ar) y 7,60 (1 H, s, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 558,14

Ejemplo 158 N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoyl)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **248**

- 35 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y

N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina por un procedimiento similar al de la preparación de **137** en el Ejemplo 47 para dar **248**. EM: (IEN⁺) 484,3

Ejemplo 159 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **249**

5 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y clorhidrato de dimetilamina por un procedimiento similar al del Ejemplo 47 para dar **249**. EM: (IEN⁺) 441,0

Ejemplo 160 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **250**

Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y metilamina por un procedimiento similar al del Ejemplo 47 para dar **250**. EM: (IEN⁺) 427,2

Ejemplo 161 N-(2-cloro-4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **251**

10 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y morfolina por un procedimiento similar al del Ejemplo 47 para dar **251**. EM: (IEN⁺) 483,1

Ejemplo 162 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **252**

15 Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y N-metilpiperazina por un procedimiento similar al del Ejemplo 47 para dar **252**. EM: (IEN⁺) 496,2

Ejemplo 163 N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **253**

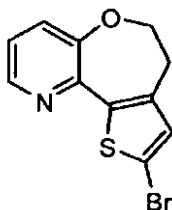
Se hicieron reaccionar ácido 3-cloro-4-(N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico y piperazina por un procedimiento similar al del Ejemplo 47 para dar **253**. EM: (IEN⁺) 482,1

20 Ejemplo 164 3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **254**

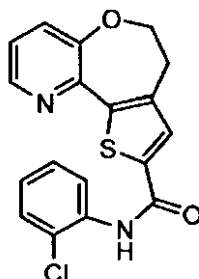
Se preparó a partir de acetato de 2-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)propilo para dar **254** usando un procedimiento similar al del Ejemplo 175. EM (IEN) 344,2

Ejemplo 165 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-diclorofenil)-4H-1,2,4-triazol **255**

Ejemplo 166 4-(2-clorofenil)-3-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **256**



25 A una solución de 2-bromo-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina (0,405 g, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (21,8 ml, 269 mmol) se le añadieron gota a gota 2,50 M de n-butilitio en hexano (0,689 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió 1 -cloro-2-isocianatobenceno (isocianato de 2-clorofenilo, 0,346 ml, 2,87 mmol) a la mezcla a -78 °C y después se extrajo en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y después se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) (eluido a 40 %) para dar N-(2-clorofenil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (rendimiento 82 %). EM: (IEN⁺) 357,8



35 A una solución de N-(2-clorofenil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,180 g, 0,504 mmol)

en 1,4-dioxano (4,50 ml, 57,7 mmol) se le añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson 0,153 g, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el intermedio de tioamida en bruto. A una solución que contenía el intermedio de tioamida en bruto, en metanol, (10,0 ml, 247 mmol) se le añadió hidrazina (0,80 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el intermedio de hidrazina en bruto, que se disolvió en THF. Se añadió N,N-carbonildiimidazol (0,164 g, 1,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLCi para dar **256** (rendimiento 10 %). EM: (IEN⁺) 397,1

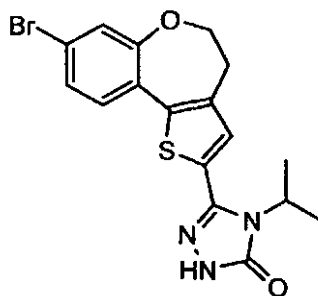
Ejemplo 167 3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **257**

Se preparó a partir de N-(1 -metoxipropan-2-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **257** usando un procedimiento similar al del Ejemplo 175. EM (ESI) 358,2. Los enantiómeros de la mezcla racémica se separaron por cromatografía quiral.

Ejemplo 168 N-(2-acetamidoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **258**

A una solución de N-(2-aminoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **131** (0,300 g, 0,6 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml) se le añadió DIEA (0,262 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió con agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,0944 g, 1,2 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura fría durante 30 minutos y se equilibró a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, después una solución salina y se concentró a un sólido. El sólido en bruto se recogió en DMF y se purificó por HPLC-FI para dar 46 mg de **258** (rendimiento 18 % del teórico). EM: (IEN⁺) 441,1

Ejemplo 169 2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo **259**



Seguendo el procedimiento del Ejemplo 53, Se hicieron reaccionar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y CuCN para dar **259**. EM: (IEN⁺) 353,1

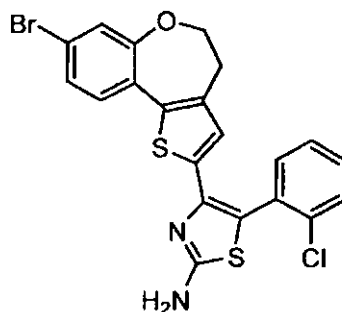
Ejemplo 170 3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isobutil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **260**

Se preparó a partir de N-isobutil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **260**, usando un procedimiento similar al del Ejemplo 175. EM (IEN) 342,2

Ejemplo 171 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolinometil)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d]oxepin-2-carboxamida **261**

Seguendo el procedimiento en el Ejemplo 153 para la síntesis de **243**, se hizo reaccionar 8-(bromometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con morfolina para dar **261**. EM: (IEN⁺) 469,0

Ejemplo 172 4-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina **262**

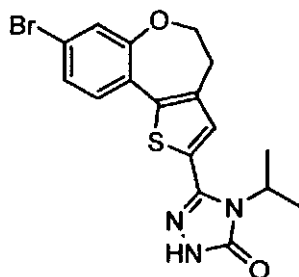


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 44, se hicieron reaccionar y
4-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **262**. EM: (IEN⁺) 477,1

Ejemplo 173 N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **263**

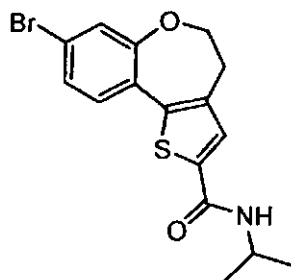
- 5 Seguendo los procedimientos de los Ejemplos 156 y 166, se metiló
N-(2-clorofenil)-10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **263**. EM: (IEN⁺) 371,1

Ejemplo 174 3-(8-(1 H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
264



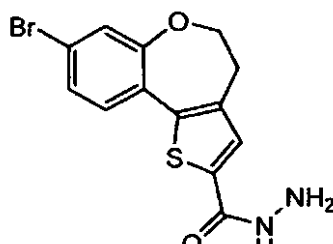
- 10 Seguendo el procedimiento del Ejemplo 44, se hicieron reaccionar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo [b]tieno
[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
para dar **264**. EM: (IEN⁺) 394,2.

Ejemplo 175 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **265**



- 15 Una solución de 8-bromo-N-isopropil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) en
tolueno (5 ml, 0,05 mol) en una atmósfera de nitrógeno se trató con pentacloruro de fósforo (0,182 g, 0,87 mmol) en
una porción. El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y el
disolvente se concentró a presión reducida con cuidado para evitar la exposición atmosférica. El residuo en bruto se
recogió en cloruro de metileno (8 ml, 0,1 mol) y se trató con hidrazinecarboxilato de metilo (0,123 g, 1,36 mmol). La
20 suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato
sódico saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se recogió en metanol (5 ml) y se añadió carbonato
potásico (0,2264 g, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadieron 0,5 ml de agua y se
continuó calentando durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.
25 La los extractos orgánicos se lavaron con agua, se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía
ultrarrápida para dar **265** (75 mg). RMN ¹H (dmso-d₆, 500 MHz) δ 11,9 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 4,44
(pent., 1H), 4,32 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 1,46 (d, 6H). EM (IEN) 408,1

Ejemplo 176 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona **266**



Se suspendió 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazida (150 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol). Se añadió N,N-carbonildiimidazol (108 mg, 0,66 mmol) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. No se observó reacción. El conjunto se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de N,N-carbonildiimidazol (150 mg, 0,92 mmol) y el conjunto se calentó a 85 °C durante 10 min. El análisis CLEM indicó una conversión limpia en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio 125 mg de un sólido incoloro. Una pequeña cantidad se purificó por HPLC de fase inversa para dar **266** en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s a, 1H), 7,70 - 7,00 (solapamiento m, 4H), 4,23 (t, 2H), 3,21 (t, 2H). EM: (IEN⁺) 367,0

Ejemplo 177 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol **267**

A una solución en agitación de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (15,29 g, 71 mmol) en 2-butanona (150 ml) se le añadió K₂CO₃ (21 g; 152 mmol) y después 1,2-dibromoetano (30 ml; 350 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche (17 h), se enfrió, se filtró (lavado con acetona) y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con una mezcla de Et₂O/EtOAc (4:1; 250 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se lavó con NaOH 2 M (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 1-[5-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-fenil]-etanona en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (15,99 g). El sólido se disolvió en THF anhidro (300 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (2,11 g de una suspensión al 60 % en peso en aceite mineral; 53 mmol). La mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a reflujo y se continuó agitando durante (17 h). La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con HCl 2 M (50 ml) y se repartió entre salmuera (300 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por ISCO (hexanos/EtOAc) para dar 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benczo[b]oxepin-5-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido (9,84 g; 57%). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,24 (quint., J = 6,8, 2H), 2,91 (t, J = 6,8, 2H), 4,25 (t, J = 6,8, 2H), 6,98 (d, J = 8,8, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8 y 2,8, 1H), 7,90 (d, J = 2,8, 1H).

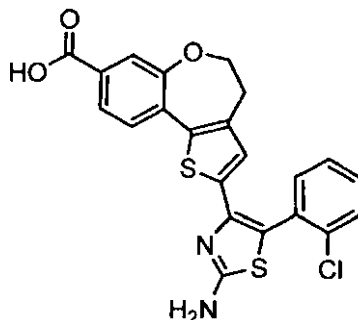
A una solución en agitación de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benczo[b]oxepin-5-ona (9,84 g; 41 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota POCl₃ (10 ml; 107 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó mientras que se dejaba calentar a temperatura ambiente durante una noche (16 h), periodo después del cual, se inactivó vertiéndola en agua enfriada con hielo bien agitada (500 ml). El sólido resultante se extrajo en EtOAc (2 400 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, (7-bromo-5-cloro-2,3-dihidro-benczo[b]oxepin-4-carbaldehído). Este sólido se disolvió en DMF (50 ml) y se trató sucesivamente con K₂CO₃ (7 g; 51 mmol) después mercaptoacetato de etilo (5,5 ml; 50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, periodo después del cual se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo bien agitada (500 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (13,69 g; 95 %). δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 1,31 (t, J = 7,2, 3H), 3,23 (t, J = 5,2, 2H), 4,27-4,35 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,8, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8 y 2,4, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,4, 1H).

A una suspensión en agitación de éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azuleno-2-carboxílico (4,24 g; 12 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de NaOH (0,96 g; 24 mmol) en agua (20 ml), seguido de EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h (ahora una solución transparente), momento después del cual, se inactivó con HCl 2 M (20 ml) y se diluyó con agua (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (3,64 g; 93 %). δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 3,22 (t, J = 5,2, 2H), 4,31 (t, J = 5,2, 2H), 7,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4 y 2,4, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4, 1H).

Una solución en agitación de éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azuleno-2-carboxílico (7,43 g; 21 mmol) y N₂H₄·H₂O (5,1 ml; 105 mmol) en EtOH se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche (18 h) y el sólido resultante se recogió por filtración (3,68 g). Un cultivo adicional (2,88 g) de la hidrazida intermedia se obtuvo tratando el filtrado con más cantidad de N₂H₄·H₂O (20 ml) y sometiéndolo a reflujo durante una noche para obtener hidrazida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de agujas de color blanco (6,56 g; 92%). La hidrazida intermedia se calentó en un microondas (realizado en 4 lotes) con p-TsOH (10 %mol) y CH(OMe)₃ (5 ml por 1 g de hidrazida) a 140 °C durante 1 h. Los lotes se combinaron, la mezcla se diluyó con MeOH y se filtró para dar el 2-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azulen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol en forma de agujas de color amarillo claro (4,39 g; 65 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,30 (t, J = 5,2, 2H), 4,37 (t, J = 5,2, 2H), 6,96 (d, J = 8,8, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8 y 2,4, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,4, 1H), 8,44 (s, 1H).

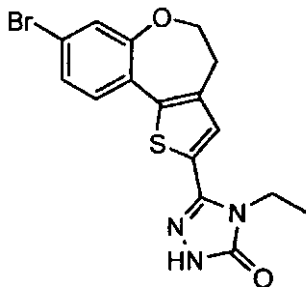
Un tubo para microondas se cargó con 2-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benczo[e]azulen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (0,64 g; 1,83 mmol), 2-cloro-4-fluoroanilina (0,44 ml; 3,68 mmol), TFA (0,27 ml; 3,63 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 160 °C durante 30 min, se diluyó con EtOAc (150 ml) se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó con un sistema ISCO para dar **267** en forma de un sólido de color crema (0,59 g; 68 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,14 (t, J = 5,2, 2H), 4,29 (t, J = 5,2, 2H), 6,91 (d, J = 8,4, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4, 1H), 8,22 (s, 1H). [M+H]⁺: 478

Ejemplo 178 2-(2-amino-5-(2-clorofenil)tiazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **268**



Seguendo el Ejemplo 47, se acoplaron ácido 2-(2-amino-5-(2-clorofenil)tiazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico y cloruro de amonio con HATU y DIPEA en DMF para dar **268**.

5 **Ejemplo 179** 3-(8-(1 H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **269**

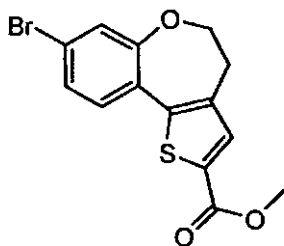


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 44, se hicieron reaccionar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **269**. EM: (IEN⁺) 380,2

10 **Ejemplo 180** 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **270**

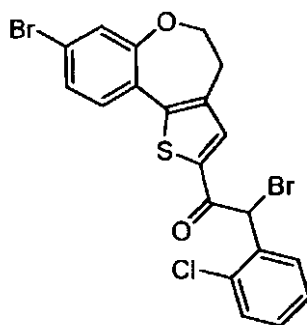
Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y cloruro de amonio dieron **270**. (IEN) 423,1.

Ejemplo 181 4-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina **271**



15 Se preparó 1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)etanona (1,0 g, 2,3 mmol) por reacción de ácido 2-clorofenilacético con 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo. Una solución de 1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)etanona en acetato de etilo (60 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (1,3 g, 5,8 mmol) en una porción, en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió ácido acético (2 ml) y el matraz se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 8 h, la reacción se retiró del calor y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con 100 ml de éter dietílico y se filtró a través de celite (lavado con éter). El eluyente se filtró de nuevo a través del mismo lecho de celite y la concentración dio 2-bromo-1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)etanona en forma de un sólido en bruto que se usó sin purificación adicional.

20



Se suspendió 2-bromo-1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)etanona (aprox. 0,3 mmol) en acetona (15 ml, 0,20 mol) y se trató con tiourea (0,26 g, 0,0034 mol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se enjugó con agua para dar 953 mg de **271** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆): 500 MHz) δ 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,95 (t, 2H). EM (IEN) 491,0.

Ejemplo 182 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol **272**

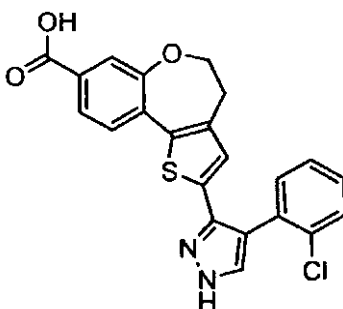
Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en bruto (150 mg) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente con ortoacetato de trietilo a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) para dar **272**. RMN ¹H (DMSO-d₆): 400 MHz) δ 7,86 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,18 (s, 3H). EM (IEN) 474,0

Ejemplo 183 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol **273**

Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en bruto (150 mg) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente con ortoformiato de metilo a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) para dar **273**.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 400 MHz) δ 8,89 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,02 (t, 2H). EM (IEN) 460,0

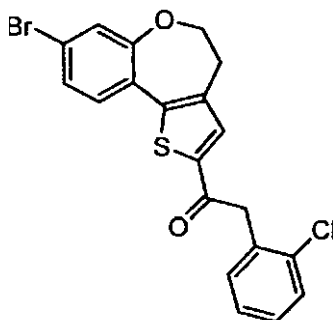
Ejemplo 184 2-(4-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **274**



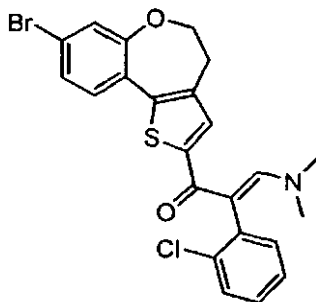
Siguiendo el Ejemplo 47, se acoplaron ácido 2-(4-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico y cloruro de amonio con HATU y DIPEA en DMF para dar **274**.

Ejemplo 185 2-(4-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo **275**

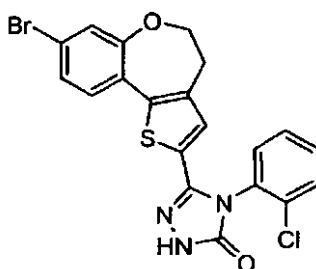
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53, 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-pirazol y CuCN dieron **275**. EM: (IEN⁺) 404,1

Ejemplo 186 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-pirazol **276**

A una solución de 1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)etanona (500 mg, 1,15 mmol) en tolueno seco (10 ml) se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,22 ml). Todo el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El compuesto obtenido, 1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona, pudo usarse en bruto sin purificación adicional en reacciones posteriores.



Se suspendió 1-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona en bruto en metanol (5 ml) y se trató con hidrazina (aprox. 1 ml). Después de 2 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar **276** en forma de un sólido incoloro (527 mg). EM (IEN): 459,0

Ejemplo 187 3-(8-(1 H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **277**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, se hicieron reaccionar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **277**. EM: (IEN⁺) 462,1

Ejemplo 188**2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo **278****

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53, (8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y CuCN dieron **278**. EM: (IEN⁺) 421,1

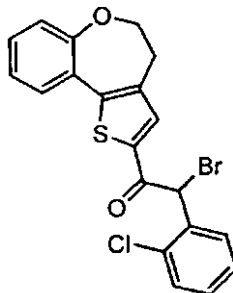
Ejemplo 189 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **279**

A una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en bruto (aproximadamente 1,15 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió carbonil diimidazol (373 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consideró completa según CLEM. Se añadió bicarbonato

sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sódico, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) para dar **279** en forma de un sólido incoloro (308 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,32 (s, 1H), 7,75-7,59 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,97 (t, 2H). EM (ESI) 476,0.

Ejemplo 190 5-(2-clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)tiazol-2-amina **280**

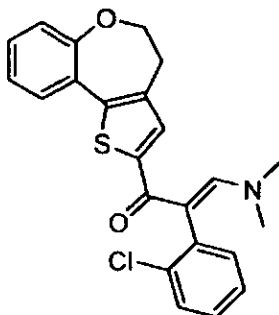


Una solución de 2-bromo-2-(2-clorofenil)-1-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)etanona (0,21 mmol) en 2 ml de acetona se trató con tiourea (48 mg) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar **280** en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,95 (t, 2H). EM: (IEN⁺) 411,1

Ejemplo 191 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-9-carboxamida **281**

A una solución en agitación de 2-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo (90 mg; 0,21 mmol) en DMSO (3 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (36 mg; 0,26 mmol) después H₂O₂ (30 µl de una sol. acuosa al 30 %). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche (16 h), momento después del cual el metano se retiró al vacío en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con agua (40 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar **281** en forma de un sólido de color blanco (82 mg; 89 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,15 (t, J = 5,2, 2H), 4,34 (t, J = 5,2, 2H), 5,50 - 6,30 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,42-7,63 (m, 3H), 8,06 (d, J = 2,0, 1H), 8,22 (s, 1H). [M+H]⁺: 441

Ejemplo 192 5-(2-clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina **282**

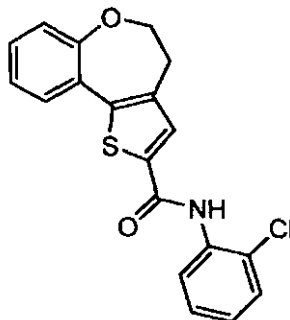


A una solución de 2-(2-clorofenil)-1-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona en bruto (aprox. 0,22 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol) y después clorhidrato de guanidina (40 mg, 0,42 mmol). El conjunto se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 8 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se purificaron por HPLC de fase inversa para dar **282**. EM (IEN) 406,2

Ejemplo 193 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-pirazol **283**

Se trató 2-(2-clorofenil)-1-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona con hidrazina en metanol para dar **283**. EM (IEN) 379,1

Ejemplo 194 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **284**

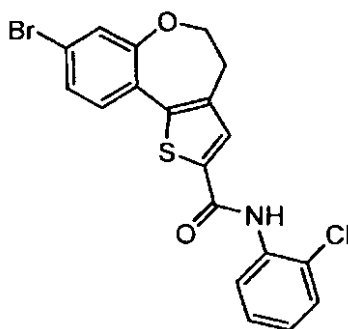


Se preparó partiendo de N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida para dar **284** usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 196 y 189. EM (IEN) 396,1

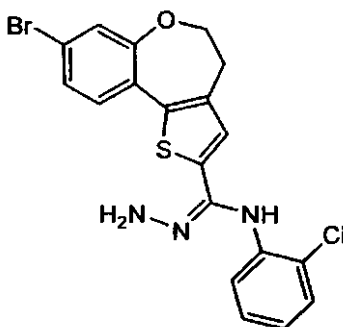
5 **Ejemplo 195** 2-(1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **285**

Se convirtió 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol **286** en **285** usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 205 y 53. EM: (IEN⁺) 424,0

Ejemplo 196 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol **286**



- 10 A una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida en 1,4-dioxano seco se le añadió reactivo de Lawesson. El matraz de fondo redondo de 50 ml se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar la tioamida en bruto. El sólido en bruto de color amarillo brillante así obtenido se recogió en metanol y cloruro de metileno y se trató con hidrazina. El progreso de la reacción se supervisó por CLEM. Hasta la finalización, la mezcla se diluyó con bicarbonato
- 15 sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en bruto, en forma de un sólido de color amarillo.



- 20 Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en bruto (150 mg, 0,334 mmol) en ácido acético (0,5 ml) se trató con una solución de nitrito sódico (115 mg, 1,6 mmol) en agua (0,5 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadieron 50 mg más de nitrito sódico. Después de 10 min, se añadieron 3 ml de hidróxido sódico acuoso al 10 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar
- 25 **286** en forma de un sólido incoloro (111 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆): 400 MHz) δ 8,00 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,85 (m, 1H),

7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,11 (t, 2H). EM (IEN) 461,1

Ejemplo 197 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina **287**

Una solución en bruto de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida (195, 0,434) en metanol (5 ml) se trató con una solución de bromuro de cianógeno (115 mg, 1,1 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 45 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó después de la adición de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-10 % en cloruro de metileno para dar **287** (43 mg, rendimiento del 21 %). EM (IEN): 475,0

Ejemplo 198 N2-(2,4-diclorofenil)-N2,N9,N9-trimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **288**

Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoyl]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y sal clorhidrato de dimetilamina en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar **288**. RMN: (CDCl₃): 2,73-3,04 (6H, m a), 2,95-3,00 (2H, m), 3,29 (3 H, s, Me), 4,17-4,20 (2H, m), 6,79 (1 H, s, Ar), 6,93 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,19-7,29 (3H, m, Ar) y 7,47-7,48 (2H, m, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 475,04

Ejemplo 199 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol **289**

Un tubo para microondas cargado con 2-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol), 2-cloro-4-trifluorometilnilina (0,12 ml, 0,86 mmol), TFA (64 µl; 0,86 mmol) y tolueno (1,5 ml) se calentó en un microondas a 160 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se basificó con DIPEA (0,2 ml), los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por CLEM prep. para dar **289** en forma de un sólido de color blanco (109 mg; 36 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,13 (t, J = 5,2, 2H), 4,29 (t, J = 5,2, 2H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). [M+H]⁺: 527

Ejemplo 200 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **290**

El Compuesto 290 se preparó usando las condiciones de acoplamiento de amida convencionales para dar un sólido de color blanco (198 mg, 82 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,11 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H). [M+H]⁺ (453,97).

Ejemplo 201 9-ciano-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **291**

El Compuesto 291 se preparó usando las condiciones de acoplamiento de amida convencionales para dar un sólido de color blanco (151 mg, 65 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,11 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H). [M+H]⁺ (438,05).

Ejemplo 202 4-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,3,4-triazol **292**

Ejemplo 203 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol **293**

A una suspensión de ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (descrito previamente, 396 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,18 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Después de ~1 hora, la mezcla de reacción se redujo al vacío y a esto se le añadió amoníaco en metanol (7 N, 10 ml). Después de agitar durante una noche, se añadió agua y se recogió por filtración amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (340 mg).

Una mezcla de amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (340 mg), dimetilformamida dimetil acetal (3 ml) y tolueno (2,5 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, el disolvente se redujo al vacío y se disolvió en ácido acético (3 ml) y agua (0,3 ml) y a esto se le añadió clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina (265 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de carbonato sódico, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida produjo **293**. RMN: (CDCl₃): 3,15 (2H, t), 4,31 (2H, t), 6,82 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,08-7,13 (2H, m), un protón bajo pico de cloroformo, 7,72 (1H, s), 8,10 (1H, s).

Ejemplo 204 5-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazol **294**

Ejemplo 205 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **295**

Una solución de 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo **278** en DMSO se trató con carbonato potásico y la suspensión de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se trató gota a gota con peróxido de hidrógeno (30 % en peso en agua). El conjunto se calentó a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con NaHSO₃ sat. La extracción con acetato de etilo y la

concentración dieron un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa para dar **295** en forma de un sólido incoloro.

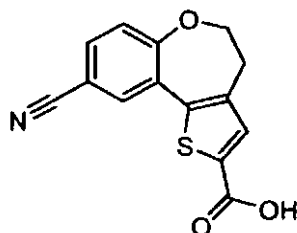
Ejemplo 206 N-(2-aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **296**

5 Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 1,2-diaminoetano dieron **296**. EM (IEN) 465,9

Ejemplo 207 (2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido 8-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **297**

10 A una solución de (2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **111** (100 mg) en DMF (6 ml) se le añadió cinauro de cobre (18 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando CLEM prep. para producir **297**. (400 MHz, CDCl₃), 3,00 (3 H, d, J = 4,9, NMe), 3,27-3,29 (2H, m), 3,38 (3 H, s, Me), 4,20-4,24 (2H, m), 5,92-5,94 (1 H, m, NH), 7,01-7,07 (2H, m, Ar), 7,14 (1 H, s, Ar), 7,37 (1 H, d, J = 8,1, Ar), 7,67-7,70 (1 H, m, Ar) y 7,84 (1 H, d, J = 1,8, Ar)

15 **Ejemplo 208** N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **298**

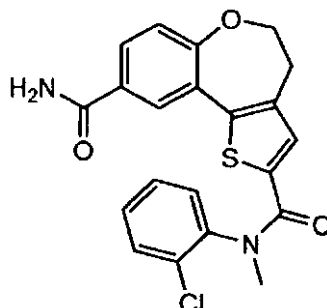


20 A una solución de ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (300 mg) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron carbonato potásico (306 mg) y 3-cloro-N-metil-4-metilamino-benzamida del Ejemplo 21 (263 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para dar **298**. RMN: (CDCl₃): 2,95-2,98 (5 H, m), 3,31 (3 H, s, Me), 4,19-4,21 (2H, m), 6,10 (1 H, s, NH), 7,6 (1 H, s, Ar), 6,96 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,31-7,36 (2H, m, Ar), 7,64-7,67 (2H, m, Ar) y 7,87 (1 H, d, J = 1,8, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ 451,25

Ejemplo 209 (2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido 8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **299**

30 Una mezcla de (2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **111** (60 mg), molibdeno hexacarbonilo (31 mg), catalizador de Hermann (22 mg), metilamina (solución 2,0 M en THF, 0,20 ml) y diazabicycloundeceno (DBU, 8,8 µl) se hizo reaccionar en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir **299**. (400 MHz, CDCl₃): 2,92 (3H, d, J 4,8), 2,98 (3H, d, J 4,8), 3,24-3,26 (2H, m), 3,38 (3H, s, Me), 4,18-4,21 (2H, m), 6,12 (2H, s, NH), 7,04 - 7,10 (2H, m, Ar), 7,19 (1H, s, Ar), 7,36 (1H, d, J 8,1, Ar), 7,62 - 7,64 (1H, m, Ar) y 7,83 (1H, d, J 1,9, Ar)

Ejemplo 210 N2-(2-clorofenil)-N9-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **300**



Una mezcla de N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **119** (70 mg), TFA

(37,5 µl), trietilsilano (80 µl) y acetaldehído (28 µl) en MeCN seco (Dube et al (1999) Tet. Letters 40(12):2295-2298) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. La purificación sobre sílice produjo **300**. RMN: (CDCl₃, δ, 7,19 ppm): 1,21 (t, 3H, CH₃, J = 7,28Hz), 2,93 (t, 2H, CH₂, J = 5,07Hz), 3,32 (s, 3H, CH₃), 3,43 (m, 2H, CH₂), 4,17 (t, 2H, CH₂, J = 5,10Hz), 5,94 (m, H, NH), 6,59 (s, H, ArH), 6,91 (d, H, ArH, J = 8,41 Hz), 7,29-7,36 (m, 3H, 3 x ArH), 7,44-7,47 (m, 2H, 2 x ArH), 7,81 (m, H, ArH). EM: (IEN⁺) MH⁺ 482,15

Ejemplo 211

N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-(piridin-2-ilamino)propanamido)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **301**

Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y carboxilato de 1-butil-1-piperazina en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar éster *terc*-butilico del ácido 4-{2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonil}-piperazin-1-carboxílico.

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-{2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carbonil}-piperazin-1-carboxílico en THF se le añadió ácido clorhídrico (2 equiv. de una solución 2 M en éter dietílico) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con una acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar el compuesto del título. RMN: (CDCl₃): 2,72-2,95 (4 H, m a), 2,98-3,01 (2H, m), 3,29 (3 H, s, Me), 3,38-3,75 (4 H, m a), 4,17-4,20 (2H, m), 6,81 (1 H, s, Ar), 6,94 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,16 (1 H, dd, J = 8,9 y 1,3, Ar), 7,23 (1 H, d, J = 8,5, Ar), 7,28 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,1, Ar), 7,44 (1 H, s, Ar) y 7,58 (1 H, d, J = 2,2, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 557,13

Ejemplo 212 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **302**

Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y N-(2-aminoetil)acetamida dieron **302**. EM (IEN) 508,1

Ejemplo 213 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **303**

Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 2-morfolinoetanamina dieron **303**. EM (IEN) 536,2

Ejemplo 214 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **304**

Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina dieron **304**. EM (IEN) 494,2

Ejemplo 215 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **305**

Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilp y 2-aminopropano-1,3-diol dieron **305**. EM (IEN) 497,3

Ejemplo 216 N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **306**

A una solución de N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **298** (100 mg) y carbonato potásico (37 mg) en DMSO (3 ml) a 0 °C se le añadió peróxido de hidrógeno (30 µl de una solución al 33 % en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar **306**. RMN: (DMSO): 2,81 (3 H, d, J = 4,5, Me), 2,91-2,93 (2H, m), 3,68 (3 H, s, Me), 4,19-4,22 (2H, m), 6,41 (1 H, s, NH), 7,03 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,35 (1 H, s), 7,71-7,77 (2H, m, Ar), 7,92 (1 H, dd, J = 8,3 y 2,0, Ar), 8,03-8,05 (3H, m) y 8,65 - 8,67 (1 H, m). EM: (IEN⁺) MH⁺ 469,35

Ejemplo 217 5-(8-(1 H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina **307**

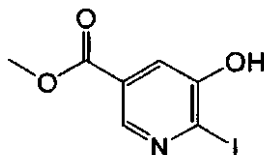
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, se acopló 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **307**. EM (IEN) 461,1

Ejemplo 218 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-acetaminopiridina **308**

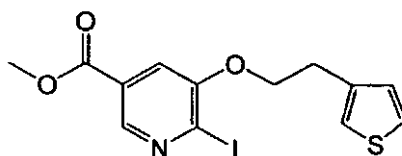
Se calentó 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina **142** (60 mg, 0,2 mmol) en 1 ml de anhídrido

acético a 85 °C durante 60 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol frío y se secó a alto vacío para producir **308** (44 mg, 60%). EM: (IEN⁺) 338,1

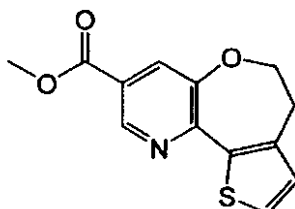
Ejemplo 219 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(3-hidroximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida **309**



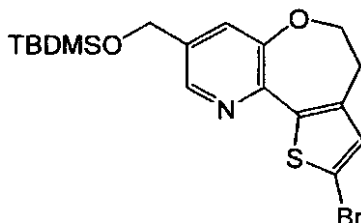
A una solución de éster metílico del ácido 5-hidroxi-nicotínico (2,50 g, 16,3 mmol) en tetrahidrofurano (50,0 ml, 616 mmol)/ agua (50,0 ml, 2780 mmol) se le añadió carbonato sódico (5,19 g, 49,0 mmol) y yodo (10,4 g, 40,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La fase acuosa que contenía el producto se separó y se lavó con hexano. La fase orgánica se neutralizó a pH 7 con HCl, se extrajo con EtOAc 4 x. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM) (eluido a 40 EtOAc) para dar 5-hidroxi-6-yodonicotinato de metilo (81,2 %). EM: (IEN⁺) 280,0.



A una solución que contenía 5-hidroxi-6-yodonicotinato (3,70 g, 13,3 mmol), 2-(3-tienil)etanol (1,90 ml, 17,2 mmol) y trifetilfosfina (4,52 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (73,3 ml, 903 mmol) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3,39 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100%) (eluido a 30 %) para dar 6-yodo-5-(2-(tiofen-3-il)etoxi)nicotinato de metilo (rendimiento del 93,2 %). EM: (IEN⁺) 390,1.

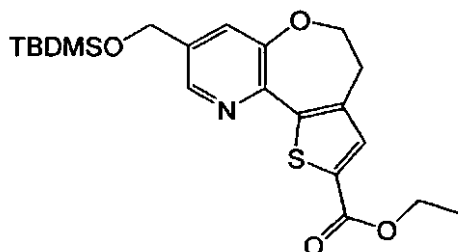


A una solución de éster metílico del ácido 6-yodo-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-nicotínico (4,40 g, 11,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (176 ml, 2270 mmol) se le añadió carbonato potásico (9,37 g, 67,8 mmol), trifetilfosfina (1,19 g, 4,52 mmol) y acetato de paladio (508 mg, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100%) (producto eluido a 30 %) para dar 3-metilcarboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (52,8 %). EM: (IEN⁺) 262,0

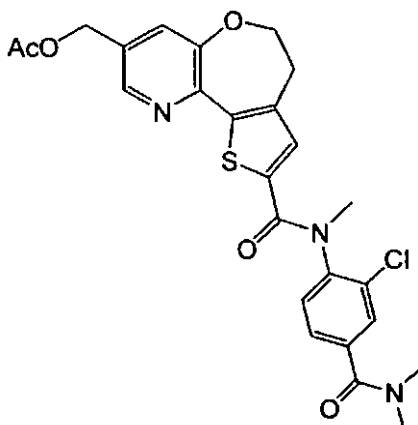


A una solución de 1,00 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (4,02 ml) a 0 °C se le añadió 3-metilcarboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin (0,420 g, 1,61 mmol) en tolueno (17,8 ml, 167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y después se detuvo con HCl 1 M. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró para dar 3-hidroximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina que se disolvió en trietilamina (0,336 ml, 2,41 mmol) y N,N-dimetilformamida (10,5 ml, 136 mmol). Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,291 g, 1,93 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar

3-terc-butildimetilsililoximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina que se disolvió en DCM DCM/ácido acético a 0 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (315 mg, 1,77 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hex) (eluido a 10 %) para dar 3-terc-butildimetilsililoximetil-9-bromo-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (rendimiento del 61,3 %). EM: (IEN⁺) 426,1



A una solución de 3-terc-butildimetilsililoximetil-9-bromo-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (0,0500 g, 0,117 mmol) en tetrahidrofurano (1,78 ml, 22,0 mmol) se le añadieron gota a gota 1,60 M de n-butilitio en hexano (0,0806 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió cloroformiato de etilo (0,0336 ml, 0,352 mmol;) a la mezcla a -78 °C y después se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y después se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) (eluido a 15 %) para dar 3-terc-butildimetilsililoximetil-9-etilcarboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (rendimiento del 36 %). EM: (IEN⁺) 420,1



A una solución de 3-terc-butildimetilsililoximetil-9-etilcarboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina (0,100 g, 0,238 mmol) en tetrahidrofurano (0,715 ml, 8,82 mmol) y agua (0,715 ml, 39,7 mmol) se le añadió 1,00 M de hidróxido de litio en agua (0,715 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con HCl 1 M y después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 3-acetoximetil-9-carboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina a la que se le añadieron 5 ml de DCM, trietilamina (0,166 ml, 1,19 mmol) y anhídrido acético (0,112 ml, 1,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con NaHCO₃ y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 3-acetoximetil-9-carboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina, que se disolvió en 5 ml de DCM. Se añadió una solución de cloruro de oxalilo 2,0 M en cloruro de metileno (DCM, 0,357 ml) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar 3-acetoximetil-9-clorocarbonil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina, que se disolvió en 5 ml de acetonitrilo. Se añadieron 3-cloro-N,N-dimetil-4-(metilamino)benzamida (0,101 g, 0,477 mmol) y bicarbonato sódico (0,040 g, 0,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-100%/Hex) (producto eluido a EtOAc al 100 %, me a EtOAc al 75 %) para dar N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(3-acetoximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida (41 %). EM: (IEN⁺) 514,3

A una solución de N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(3-acetoximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida (0,050 g, 0,097 mmol;) en tetrahidrofurano (2,28 ml, 28,0 mmol) y agua (2,28 ml, 126 mmol) se le añadió hidróxido de litio, monohidrato (0,0163 g, 0,389 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 1 M, después se extrajo con

DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc/Hex (0-100%) (eluido a 80%) para dar **309** (87 %). EM: (IEN^+) 472,1

Ejemplo 220 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **310**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, se acopló 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **310**. EM (IEN) 436,1

Ejemplo 221 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-((R)-2-hidroxipropil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **311**

- 10 Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y (R)-1-aminopropan-2-ol dieron **311**. EM (IEN) 481,3

Ejemplo 222 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **312**

- 15 Cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo y 2-aminoetanol **312**. EM (IEN) 467,3

Ejemplo 223 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol **313**

La hidrogenación de 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol usando Pd al 5 % sobre carbono en etanol en una atmósfera de hidrógeno dio **313** después de filtración, la concentración y la purificación por HPLC de fase inversa. EM (IEN) 380,1

- 20 **Ejemplo 224** 8-bromo-2-[4-(2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno **314**

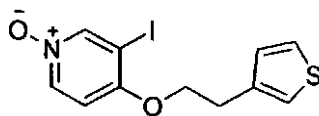
- A una solución de éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico del Ejemplo 21 (518 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (117 mg) en agua (2 ml). También se añadió metanol (5 ml) para ayudar a la disolución. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 M) y después la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró al vacío para producir ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

- A una suspensión de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (396 mg) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (180 μl) y DMF (1 gota). Después de 3 horas, el disolvente se retiró al vacío y al residuo se le añadió acetonitrilo (20 ml), 2-cloroanilina (140 μl) y bicarbonato sódico (111 mg). Después de 3 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir (2-cloro-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (467 mg).

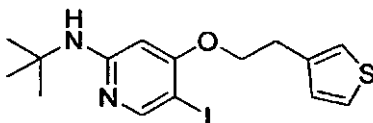
- Una mezcla de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (260 mg), reactivo de Lawesson (193 mg) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recogió por filtración para producir la tioamida correspondiente, (2-cloro-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (160 mg).

- Una mezcla de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (160 mg), metanol (10 ml) e hidrato de hidrazina (170 μl) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se recogieron por filtración. Una mezcla de este sólido (144 mg) y ortoformiato de trietilo (5 ml) se calentó a 90 °C durante 2 horas y después a 130 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir **314** (55 mg). RMN: (CDCl_3): 3,32 (2H, t), 4,36 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,11-7,16 (2H, m), 7,49-7,68 (4H, m), 8,30 (1H, s). EM: (IEN^+) MH^+ 461

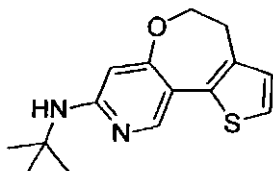
Ejemplo 225 N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-amino-4,5-dihidropirido-[4,3-b] tieno [2,3-d] oxepin-2)-carboxamida **315**



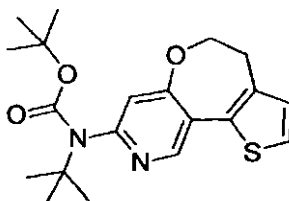
- 45 Se añadió en porciones ácido m-cloroperbenzoico (1,55 g, 6,29 mmol) a una solución de 1,0 g (3,02 mmol) de 3-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina en 150 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 18 horas y después se mezcló con 100 ml de carbonato sódico acuoso 1 M. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo 2 veces con 10 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró al vacío para dar 1-óxido de 3-yodo-4-(2-(tiofenil-3-il)etoxi)piridina (1,01 g, 92%). EM:

(IEN⁺) 348,0

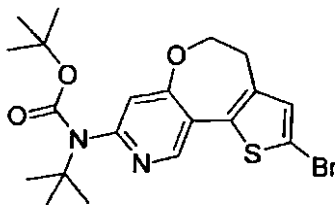
Una solución de anhídrido p-toluenosulfónico (1,47 g, 4,49 mmol) en 15 ml de cloroformo se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de 0,78 g (2,25 mmol) de 1-óxido de 3-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina y 1,18 ml (11,2 mmol) de *tert*-butilamina en 15 ml de cloroformo a 0 °C. Tras 30 minutos, la adición de las mismas cantidades de anhídrido p-toluenosulfónico y *tert*-butilamina se repartieron para completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre 100 ml de éter dietílico y carbonato sódico acuoso 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 50 ml de éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10 % de acetato de etilo en hexano para dar N-*tert*-butil-5-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridin-2-amina (0,473 g (52 %)). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 3,0, 4,8, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, J = 4,9, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,5, 2H), 3,18 (t, J = 6,5, 2H), 1,39 (s, 9H). EM: (IEN⁺) 403,2



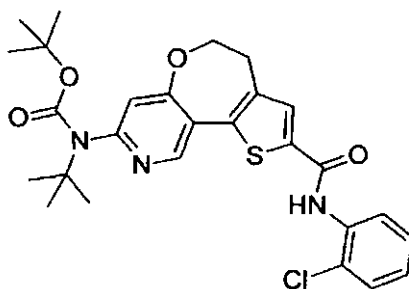
Seguendo el Esquema 4, Se cicló N-*tert*-butil-5-yodo-4-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridin-2-amina en presencia de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina para dar N-*tert*-butil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-amina (42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,2, 1H), 6,81 (d, J = 5,2, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). EM: (IEN⁺) 275,1



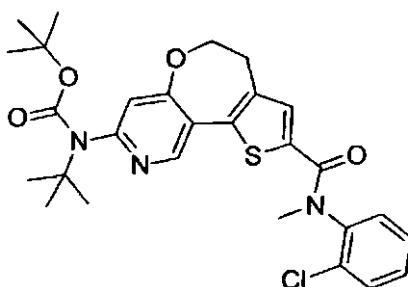
Una mezcla de N-*tert*-butil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-amina (115 mg, 0,42 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (275 mg, 1,26 mmol) en 3 ml de alcohol *tert*-butílico se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar *tert*-butil(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 76%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1, 1H), 6,90 (d, J = 5,2, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,8, 2H), 3,25 (t, J = 4,8, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 9H). EM: (IEN⁺) 375,4



Una solución de N-bromosuccinimida (59 mg, 0,33 mmol) en 1 ml de dimetilformamida se añadió gota a gota a una solución de *tert*-butil(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,32 mmol) en 2 ml de dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, se concentró al vacío y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il(*tert*-butil)carbamato de *tert*-butilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: (IEN⁺) 453,2



5 Siguiendo el Esquema 4, se hicieron reaccionar 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il(*tert*-butil)carbamato de *tert*-butilo y 2-clorofenilisocianato para dar *tert*-butil(2-(2-clorofenilcarbamoyl)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (61%). EM: (IEN⁺) 528,2



10 Siguiendo el Esquema 4, se hicieron reaccionar *tert*-butil(2-(2-clorofenilcarbamoyl)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo, yoduro de metilo e hidruro sódico para dar *tert*-butil(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoyl)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo (78%). EM: (IEN⁺) 542,3

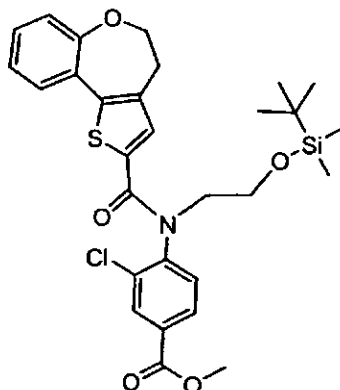
15 Una solución de 0,10 g (0,185 mmol) de *tert*-butil(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoyl)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)carbamato de *tert*-butilo en 3 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a 70 °C durante 45 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se trituró con éter etílico, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter etílico. La sal trifluoroacetato resultante se convirtió en una base libre repartiéndola entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar **315** (46 mg, 63%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,4, 1H), 7,63 (d, J = 8,6, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,87 (s, 2H). EM: (IEN⁺) 386,1

20

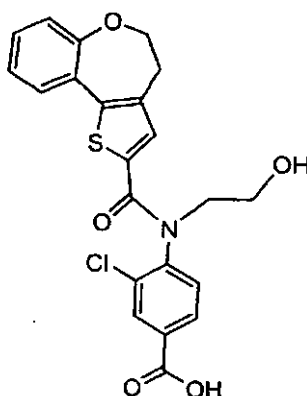
Ejemplo 226 N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-acetamino-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida **316**

25 Una mezcla de N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-amino-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida **315** (18 mg, 0,047 mmol) en 3 ml de anhídrido acético se calentó a 75 °C durante 45 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en 3 ml de metanol y se mezcló con 0,3 ml de amoníaco acuoso al 28 %. En 5 min, la mezcla se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para dar **316** (13 mg, 65%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,58-7,49 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,08 (s, 3H). EM: (IEN⁺) 428,1

Ejemplo 227 N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **317**



A una sol. de 3-cloro-4-(2-butildimetilsililoxi)etilamino)benzoato de metilo (1,3 g 3,78 mmol) pretratada con 1 M de hexametildisilazina sódica en THF (3,46 ml) en tetrahidrofurano (12,2 ml) se le añadió en porciones a temperatura ambiente cloruro de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonilo (1,00 g, 3,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, después una solución salina y se secó (Na₂SO₄) para dar 1,37 gramos de 4-(N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo en bruto. EM: (IEN⁺) = 572,1



Una solución de 4-(N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-3-clorobenzoato de metilo (1,37 gramos, 2,39 mmol) e hidróxido de litio (0,229 g, 0,68 mmol) en 5 ml de agua y 20 ml de THF se agitó a temperatura ambiente para dar el ácido carboxílico esperado según se determinó por CL/EM (59025-71). La mezcla de reacción se separó del THF, se diluyó con agua y se acidificó con HCl conc. Esta solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, se lavaron con una solución salina y se concentraron al vacío para dar un sólido. Este material sólido se recogió en 20 ml de THF y se añadió ácido acético (0,135 ml, 2,4 mmol). A continuación, se añadió TBAF 1 M en THF a la mezcla de reacción mediante una jeringa y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con un gran volumen de acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua, después con una solución salina y se secó (Na₂SO₄), después se concentró al vacío para dar un sólido. El material bruto se purificó mediante MPLC en una columna de 120 g de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-90 %/hexanos para dar 1 gramo de ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico. Rendimiento = 90% del teórico. EM: (IEN⁺) = 443,1.

A una solución de ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico (0,100 g, 0,225 mmol) en 1 ml de THF se le añadió, como un conjunto, HATU (0,094 g, 0,248 mmol) y DIEA (0,078 ml, 0,450 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,22 mmol) a la mezcla de acción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se recogió en un gran volumen de acetato de etilo, se lavó con agua, después una solución salina y se secó (Na₂SO₄). Después, el material orgánico se concentró al vacío a un residuo sólido y se purificó por HPLC-FI para dar 4-(3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Una solución de 4-(3-cloro-4-(N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoil)piperazin-

1-carboxilato de *tert*-butilo (0,04 g, 0,6 mmol) en 0,500 ml de DCM se trató con TFA (0,1 g, 1 mmol) a temperatura ambiente con control de TLC para pérdida de material de partida. La reacción se completó después de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **317** en forma de un sólido, que se purificó por HPLC-FI. Rendimiento = 22% del teórico. EM: (IEN⁺) = 512,5

5 Ejemplo 228 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **318**

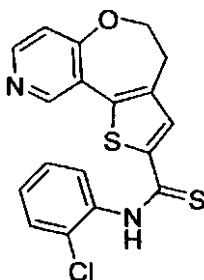
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93, se acopló 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar **318**. EM (IEN) 450,1

10 Ejemplo 229 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-metilamina **319**

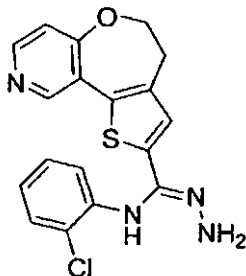
Una mezcla de 80 mg (0,3 mmol) de 9-bromo-6,7-dihidro-pirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina, 78,3 (0,34 mmol), éster pinacol del ácido 2-cianopiridin-5-borónico y 10 mg (0,014 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 0,35 ml (0,35 mmol) de una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y 4 ml de acetonitrilo se desgaseificó y se sometió a microondas a 200 W a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 4 g, eluyendo con 10 % de metanol en diclorometano para dar 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-nitrilo. Rendimiento 27 mg (30%). EM: (IEN⁺) 306,1

Una solución de 25 mg (0,082 mmol) de 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-nitrilo en 3 ml de ácido acético y 3 ml de tetrahidrofurano se sometió a hidrogenación en 40 mg de paladio al 5 % sobre carbón durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración, el licor madre se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, lo que proporcionó un precipitado que se recogió y se secó al vacío para dar **319**. Rendimiento 24 mg (79%). EM: (IEN⁺) 310,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,4, 1,1, 1H), 8,06 (dd, J = 8,1, 1,9, 1H), 7,50 (d, J = 9,9, 2H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,1, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 4,5, 1H), 4,35 (t, J = 4,6, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,24 (t, J = 4,6, 2H).

Ejemplo 230 3-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol **320**



25 Siguiendo el Esquema 4, se hicieron reaccionar 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina y isotiocianato de 2-clorofenil para dar N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida (66 %). EM: (IEN⁺) 357,0



30 Se añadió hidrazina (0,32 ml, 10 mmol) a una suspensión de N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida (90 mg, 0,2 mmol) en 3 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío para dar N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida (94 mg, 90%). EM: (IEN⁺) = 371,1.

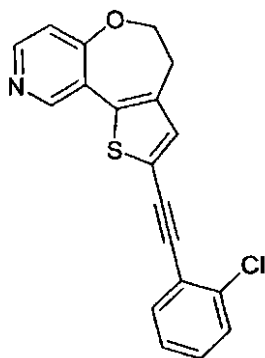
35 Una mezcla de N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida (44 mg, 0,12 mmol) y 3 ml de ortoformiato de trietilo se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico. El precipitado se recogió, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano para dar **320** (17 mg, 38%). EM: (IEN⁺) 381,1

Ejemplo 231 3-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona **321**

Una mezcla de N-(2-clorofenil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida (42 mg, 0,11 mmol) del Ejemplo 230 y 92 mg (0,57 mmol) de N,N-carbonildiimidazol en 3 ml de dimetilformamida se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico. El precipitado se recogió, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5 % de metanol en cloruro de metileno para dar **321** (14 mg, 31%). EM: (IEN⁺) 397,0

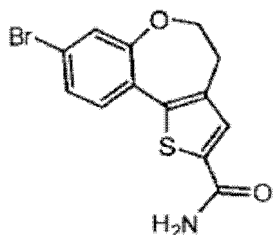
Ejemplo 232 N-(4-carbamoil-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **322**

A una solución de ácido 3-cloro-4-(N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoico, del Ejemplo 227, (0,08 g, 0,20 mmol) en 72 ml de THF se le añadió, como un conjunto, HATU (0,082 g, 0,22 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió cloruro de amonio (0,12 g, 0,22 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se recogió en un gran volumen de acetato de etilo, se lavó con agua, después con una solución salina y se secó (Na₂SO₄). Después, el material orgánico se concentró al vacío para dar **322** en forma de un residuo sólido, que se purificó por HPLC-FI. Rendimiento = 25% del teórico. EM: (IEN⁺) = 442,1

Ejemplo 233 N2-(2,4-diclorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **323****Ejemplo 234** 4-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol **324**

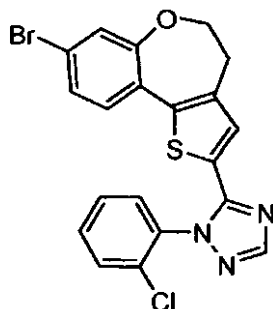
Una mezcla de 2-bromo-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina (140 mg, 0,5 mmol) del Ejemplo 72, 1-cloro-2-etinilbenceno, 18 mg (0,025 mmol) de cloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II) y 1 ml (7,17 mmol) de trietilamina en 4 ml de acetonitrilo se desgasificó. Después, se añadió yoduro de cobre (I) (2,4 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se mezcló con 20 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con amoniaco acuoso al 1 %, agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano para dar 2-((2-clorofenil)etnil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina (137 mg, 81%). EM: (IEN⁺) 338,1

Una mezcla de 68 mg (0,2 mmol) de 2-((2-clorofenil)etnil)-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepina y 52 mg (0,8 mmol) de azida sódica en 4 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 90 °C durante 36 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo 6 veces con 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo para dar **324** (14 mg, 18%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,5, 1H), 7,73-7,46 (m, 4H), 6,98 (d, J = 5,5, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,31 (t, J = 4,7, 2H), 3,08 (t, J = 4,7, 2H). EM: (IEN⁺) 381,1

Ejemplo 235 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo **325**

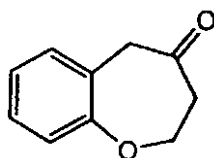
Se suspendió 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida en tolueno seco y la mezcla de reacción se trató con dimetilformamida dimetilacetil. El conjunto se calentó a 90 °C durante aproximadamente 8 h. se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El análisis RMN ¹H del material en bruto indicó una conversión limpia en el intermedio de acilamidina anticipado. Se añadió en una porción (2-clorofenil)hidrazina en ácido acético y agua al

residuo en bruto. El conjunto se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C para dar una suspensión de color amarillo brillante. El análisis CLEM a las 8 h indicó una formación de producto significativa. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sódico, se concentraron y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol.

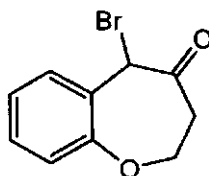


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 53, se hizo reaccionar 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol con CuCN en DMF para dar **325** en forma de un sólido incoloro después de purificación por HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 405,1

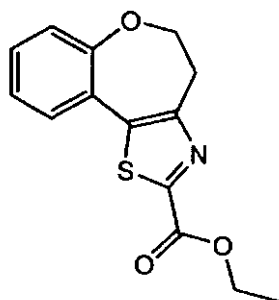
Ejemplo 236 (2-Cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico **326**



A una solución de 4-cromanona (1 equiv., 16,8 mmol, 2,5 g) en éter dietílico anhidro (70 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota dietil eterato trifluoruro de boro (1,1 equiv., 18,6 mmol, 2,4 ml) seguido de la adición gota a gota de TMS diazometano 2 M en éter (1,1 equiv., 18,6 mmol, 9,2 ml) y se agitó a 0 °C en una atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ ac. saturado (100 ml) y la reacción se extrajo en éter dietílico, después la fase orgánica se lavó con agua antes de secar sobre MgSO₄, filtrar y absorber sobre sílice. Después, el material en bruto se purificó en el sistema ISCO companion funcionando con un gradiente de acetato de etilo al 0 %/petróleo a acetato de etilo al 20 %/petróleo. Esto dio 2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona en forma de un aceite de color amarillo (1,15 g, rendimiento 42%).



A una solución de 2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona (1 equiv., 1,6 mmol, 260 mg), en éter dietílico anhidro (10 ml), se le añadió gota a gota bromo (1,1 equiv., 1,76 mmol, 90 ul) y la reacción se dejó en agitación durante una hora. La reacción se absorbió sobre sílice y se purificó en el ISCO companion funcionando con un gradiente de acetato de etilo al 0 %/petróleo a acetato de etilo al 15 %/petróleo u observándose el producto a acetato de etilo al 9 %. Esto dio 5-bromo-2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona en forma de un aceite (270 mg, rendimiento 70%).



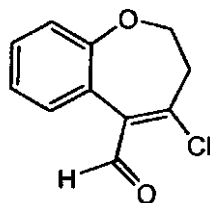
Una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona (1 equiv., 4,1 mmol, 1 g) y tiooxamato de etilo (1,5 equiv., 6,15 mmol, 818 mg), en etanol se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió y se absorbió sobre sílice y se purificó en el ISCO companion funcionando con un gradiente de acetato de etilo al 0 %/petróleo a acetato de etilo al 40%/petróleo, para dar éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de un aceite (530 mg, rendimiento 47%).

Una solución de éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1 equiv., 1,9 mmol, 530 mg), e hidróxido sódico (5 equiv., 9,6 mmol, 385 mg), en THF (5 ml) y agua (5 ml) se dejó en agitación a TA 3 h. La reacción se concentró al vacío y el sólido se lavó con agua para dar ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (290 mg, rendimiento 58%).

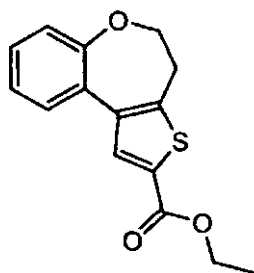
A una suspensión de ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1 equiv., 0,38 mmol, 101 mg) en DCM anhidro (3 ml), se le añadió 1 gota de DMF, seguido gota a gota de cloruro de oxalilo 2 M en DCM (1,7 equiv., 0,65 mmol, 330 μ l). Se observó efervescencia y la reacción se agitó a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min antes de evaporar al vacío. El material en bruto se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió 2-cloro-N-metil anilina (2 equiv., 0,76 mmol, 94 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se extrajo en DCM, se lavó con K_2CO_3 ac., la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se purificó sobre sílice (ISCO, gradiente acetato de etilo al 0 %/petróleo a acetato de etilo al 25 %/petróleo) para dar **326** en forma de un sólido de color blanco (42 mg, rendimiento 30%). RMN 1H , DMSO, 2,89-2,92 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4), 7,08 (1H, t, J = 7,6), 7,26 (1H, t, J = 8), 7,38-7,41 (2H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,4). EM: (IEN $^+$): MH $^+$ 371, pureza > 95 %.

Ejemplo 237 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[3,2-d]oxepin-2-carboxamida **327**

A una solución de 4-cromanona (9,54 g, 64,3 mmol) en éter dietílico a 0 °C se le añadió lentamente dietileterato trifluoruro de boro (16,3 ml, 128,6mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSCHN $_2$ 2 M en éter dietílico. La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora a 0 °C antes de diluir con una solución sat. de bicarbonato sódico y éter dietílico. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó sobre sílice para dar 2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona.



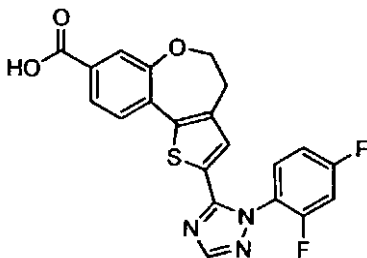
Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (1,4 ml, 15,2 mmol) a DMF anhidra (5 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2,3-dihidro-5H-benzo[b]oxepin-4-ona (980 mg, 6,04 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y esta se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada con hielo y se dejó que el hielo se fundiera antes de extraer en acetato de etilo y lavar con agua y salmuera para dar 4-cloro-2,3-dihidro-benczo[b]oxepin-5-carbaldehído.



A una solución de 4-cloro-2,3-dihidro-benczo[b]oxepin-5-carbaldehído (605 mg, 5,8 mmol) en dimetilformamida (8 ml) a 0 °C, se le añadió 2-mercaptoacetato de etilo (640 μ l, 5,8 mmol) y carbonato potásico (800 mg, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) $_5$ y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice dio éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

Se hidrolizó éster etílico del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico a su ácido carboxílico correspondiente para dar ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico, que se acopló con 2-cloro-N-metilanilina. La purificación del producto en bruto sobre sílice dio **327**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 3,12 (2H, t), 3,33 (3H, s), 4,22 (2H, t), 9,91-6,96 (2H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,31-7,36 (3H, m), 7,45-7,49 (1H, m). EM: (IEN $^+$) MH 370

Ejemplo 238 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **328**



5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con cloruro de amonio, HATU y DIPEA en THF para dar **328** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 425,0

Ejemplo 239 2-(4-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **329**

10 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-(4-(4-carboxi-2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con exceso de metilamina, HATU y DIPEA en THF para dar **329** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 494,1

Ejemplo 240 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **330**

15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con metilamina, HATU y DIPEA en THF para dar **330** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 453,0

Ejemplo 241 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **331**

20 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con N-(2-aminoetil)acetamida, HATU y DIPEA en THF para dar **331** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 524,0

Ejemplo 242

N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **332**

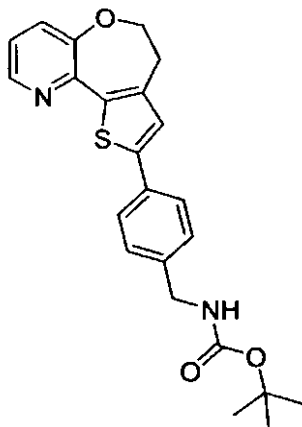
30 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con 2-metilpropan-1,2-diamina, HATU y DIPEA en THF para dar **332** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 510,0

Ejemplo 243 N8-(2-acetamidoetil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **333**

35 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con N-(2-aminoetil)acetamida, HATU y DIPEA en THF para dar **333** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 569,1

Ejemplo 244 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **334**

40 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina, HATU y DIPEA en THF para dar **334** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 555,2

Ejemplo 245 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)bencen-2-metilamina **335**

5 Siguiendo el Esquema 5, se hicieron reaccionar 2-bromo-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina y ácido 4-(N-boc-aminometil)-fenilborónico para dar 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo. EM: (IEN⁺) = 409,1. Se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml, 4 N) a una solución de 67 mg (0,16 mmol) de 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo en 6 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió, se lavó con cloruro de metileno y éter dietílico y se secó al vacío para dar **335** (34 mg, 55%). EM: (IEN⁺) 309,1.

Ejemplo 246 9-ciano-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **336**

- 10 A una solución de ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (300 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,165 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (10 ml). A esta solución se le añadió 2,4-dicloro-N-metilaniлина (0,165 ml) y carbonato potásico (308 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para dar **336**. (CDCl₃): 3,11 (2H, t), 3,39 (3H, s), 4,32 (2H, t), 6,91 (1H, s), 7,07 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,37-7,44 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,79 (1H, s). MH⁺ 429:431:433 (3:2:1)
- 15

Ejemplo 247 3-(8-(pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol **337**

- Una mezcla de 8-bromo-2-[4-(2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **314** se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano usando condiciones de reacción e acoplamiento de Suzuki para producir **337**. RMN: (CDCl₃): 3,38 (2 H, t), 4,39 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,51-7,54 (2H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,85 (2H, s), 8,30 (1H, s). EM: (IEN⁺) MH⁺ 447
- 20

Ejemplo 248 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-hidroxietil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **338**

- 25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con 2-aminoetanol, HATU y DIPEA en THF para dar **338** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 528,0

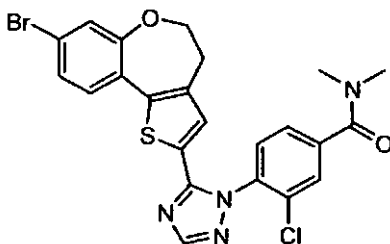
Ejemplo 249 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isopropil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **339**

- 30 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con isopropilamina, HATU y DIPEA en THF para dar **339** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 526,1

Ejemplo 250 N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **340**

- 35 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47 y 235, se hizo reaccionar ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico con 2-metilpropan-1,2-diamina, HATU y DIPEA en THF para dar **340** en forma de un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 555,3

Ejemplo 251 2-(1-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **341**



- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 89 para aminación carbonilativa, se hizo reaccionar 4-(5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida con metilamina y molibdeno hexacarbonilo para dar **341** después de HPLC de fase inversa. EM: (IEN⁺) 508,1

Ejemplo 252 4-(5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida **342**

- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 235, se hizo reaccionar 8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida con 3-cloro-4-hidrazinil-N,N-dimetilbenzamida en ácido acético para dar **342** en forma de un sólido incoloro después de purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50-100 % en hexanos). EM: (IEN⁺) 531,0

Ejemplo 253 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **343**

- 15 Se preparó 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo burbujeando una corriente de gas de metilamina, que se burbujeó a través de una solución de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en acetonitrilo. Una mezcla de 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo (1,29 g) se calentó a reflujo en una solución 2 M de hidróxido sódico (43 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió y después se acidificó (HCl, 2 N) cuidadosamente a pH 5, dando como resultado un precipitado de color blanco que se recogió por filtración para producir ácido 3-cloro-4-metilamino-benzoico (1,10 g).
- 20 A ácido 3-cloro-4-metilamino-benzoico (387 mg) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) se le añadió carbonil diimidazol (440 mg). Después de una hora, se añadieron dimetilamina, HCl (221 mg) y trietilamina (0,38 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida produjo 3-cloro-N,N-dimetil-4-metilamino-benzamida.
- 25 El Compuesto **343** se preparó a partir del ácido correspondiente (descrito anteriormente) y 3-cloro-N,N-dimetil-4-metilamino-benzamida usando el Procedimiento general B. RMN: (CDCl₃): 3,10-3,20 (8H, m), 3,39 (3H, s), 4,31 (2H, t), 7,02 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,47 (2H, s), 7,63 (2H, s). MS ESI⁺ 420 (MH⁺).

Ejemplo 254 2-(9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno)-N-(2-cloro-4-(metilcarbamoyl)fenil)-N-metil-carboxamida **344**

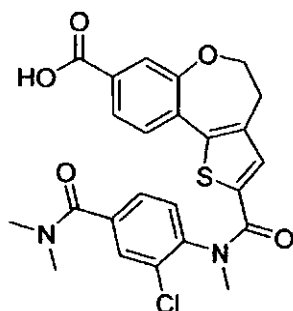
- 30 A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (700 mg) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (0,14 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se detuvo con una solución acuosa de tiosulfato sódico (30 ml) y el producto se extrajo en éter dietílico (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para dar 4,7-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona.
- 35 A una solución de 4,7-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (852 mg) en etanol (20 ml) se le añadió tiooxamato de etilo (1,06 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para dar éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.
- 40 Una mezcla de éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (500 mg), ferrocianuro de potasio (seco, 104 mg), yoduro de cobre (I) (27 mg) y 1-butilimidazol (0,37 ml) en tolueno (3 ml) se hizo reaccionar en el microondas a 160 °C durante 4 h. Después, la mezcla se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar éster etílico del ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.
- 45 A una suspensión de éster etílico del ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (80 mg) en THF (6 ml) y etanol (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (18 mg en 3 ml de agua) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

A una solución de ácido 9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (72 mg) en diclorometano (10 ml) y DMF (1 gota) se le añadió cloruro de oxalilo (0,04 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron carbonato de hidrógeno (24 mg) y 3-cloro-N-metil-4-metilamino-benzamida (58 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para dar **344**. RMN: (CDCl_3): 2,95 (3 H, d, $J = 4,8$, Me), 3,26-3,29 (2H, m), 3,42 (3 H, s, Me), 4,21-4,36 (2H, m), 6,85-6,86 (1 H, m, NH), 6,94 (1 H, d, $J = 8,4$, Ar), 7,29 (1H, dd, $J = 8,4$ y 2,1, Ar), 7,43 (1 H, d, $J = 8,1$, Ar), 7,54 (1 H, d, $J = 2,0$, Ar), 7,76 (1 H, dd, $J = 8,1$ y 1,8, Ar) y 7,93 (1 H, d, $J = 1,7$, Ar)

Ejemplo 255 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **345**

Ejemplo 256 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **346**

Ejemplo 257 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **347**



Se disolvió ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (0,15 g, 0,31 mmol) en SOCl_2 (10 ml). La solución se calentó a 90-100 °C durante 3 horas. La retirada del resto SOCl_2 dio el producto en bruto. Una solución del cloruro de ácido en bruto en THF (12 ml) se trató con una solución de etanamina (0,14 g, 3,1 mmol) y piridina (0,3 ml) en THF (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró para retirar el THF para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para obtener **347** (48,5 mg, 31%). IEN-EM: 512, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 3,1,59 (s, 1H, ArH), 7,44-7,32 (m, 5H, ArH), 6,95 (s, 1H, =CH), 6,12 (s, 1H, NH), 4,23 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,51-3,44 (m, 2H, CH_2), 3,39 (s, 3H, CH_3), 3,13 (s, 3H, CH_3), 3,05 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,02 (s, 3H, CH_3), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3).

Ejemplo 258 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **348**

Siguiendo el Ejemplo 133, se preparó el compuesto **348** con isobutilamina. Rendimiento: 25 %. IEN-EM: 540, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H, NH), 7,45-7,26 (m, 5H, ArH), 6,94 (s, 1H, ArH), 6,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, ArH), 4,24 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,39 (s, 3H, CH_3), 3,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,13 (s, 3H, CH_3), 3,06-3,02 (m, 5H, CH_2 , CH_3), 1,91-1,85 (m, 1H, CH), 0,97 (d, $J = 2,8$ Hz, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

Ejemplo 259 5-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina **349**

Siguiendo los procedimientos para **454**, el compuesto **349** se preparó con dietilamida del ácido 9-bromo-6,7-dihidro-pirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-3-carboxílico y éster pinacol del ácido 2-aminopiridin-5-borónico. EM: (IEN $^+$) 353,0

Ejemplo 260 4-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol **350**

Ejemplo 261 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **351**

Siguiendo el Ejemplo 257, el cloruro de ácido del ácido 2-((2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico y amoníaco dieron **351**. Rendimiento: 31%. IEN-EM: 484, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1H, NH), 7,47-7,37 (m, 5H, ArH), 6,94 (s, 1H, ArH), 6,10 (a, 1H, 0,5 NH_2), 5,62 (a, 1H, 0,5 NH_2), 4,24 (s, 2H, CH_2), 3,39 (s, 3H, CH_3), 3,13 - 3,02 (m, 8H, CH_2 , 2 CH_3).

Ejemplo 262 N8-(2-aminoetil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida **352**

Siguiendo el Ejemplo 133, se preparó el compuesto **352** con 1,2-diaminoetano. Rendimiento: 28%. IEN-EM: 527, RMN

^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,66 - 7,56 (m, 2H, 2NH), 7,40-7,26 (m, 5H, ArH), 6,80 (s, 1H, =CH), 4,10 (s, 2H, CH_2), 3,58 (s, 3H, CH_3), 3,38-2,93 (m, 13H, 2CH_2 , 3CH_3)

Ejemplo 263 N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **353**

- 5 El Compuesto **353** se preparó usando las condiciones de acoplamiento de amida convencionales para dar un sólido de color amarillo pálido (80 mg, 10 %). δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,30 (d, J = 6,2, 3H), 2,37 (m, 1H), 3,11 (t, J = 4,7, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,31 (t, J = 4,9H, 2H), 6,69 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,47 (d, J = 8,02, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,02 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ (406,07).

Ejemplo 264 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol **354**

- 10 La reacción de 2-cloroanilina con cloruro de 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carbonilo (preparado a partir del ácido carboxílico catalíticamente usando cloruro de oxalilo con N,N-dimetilformamida catalítica) produjo (2-cloro-fenil)-amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

- Una mezcla de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (235 mg) y reactivo de Lawesson (175 mg) se calentó a reflujo en o-xileno (10 ml). Después de calentar durante una noche, la
15 mezcla de reacción se enfrió y se añadieron cuidadosamente éter y hexano, dando como resultado la precipitación de la tioamida correspondiente en forma de un sólido de color naranja que se recogió por filtración (196 mg). Una mezcla de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (196 mg), metanol (10 ml) e hidrato de hidrazina (0,21 ml) se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió por filtración. Después, el precipitado (99 mg) se calentó a 90 °C en ortoformiato de
20 trimetilo (5 ml). Después de 22 horas, la mezcla de reacción se enfrió, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir **354**. RMN: (CDCl_3): 3,10 (2H, t), 4,30 (2H, t), 6,85-6,90 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,46 - 7,72 (5H, m), 8,25 (1H, s). EM: IEN^+ 460 (MH^+)

Ejemplo 265 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carbonitrilo **355**

- Un tubo para microondas se cargó con 3-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-il)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol (0,57 g; 1,2 mmol), $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (101 mg; 0,24 mmol), CuI (23 mg; 0,12 mmol), 1-butilimidazol (0,32 ml; 2,4 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla se enjuagó con argón y se calentó en un microondas a 160 °C durante 4 h. El análisis CLEM mostró una conversión de aprox. 40 %, por lo que se añadió de nuevo la misma
25 cantidad de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, CuI y 1-butilimidazol y la mezcla de reacción se calentó de nuevo en un microondas a 170 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se purificó mediante ISCO y después CLEM prep. para dar **355** en forma de un sólido de color blanco (154 mg; 30 %). δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,19 (t, J = 5,2, 2H), 4,36 (t, J = 5,2, 2H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,81 (d, J = 2,0, 1H), 8,23 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423

Ejemplo 266 9-bromo-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **356**

- A una solución de ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (911 mg) en diclorometano (20 ml) y DMF (1 gota) se le añadió cloruro de oxalilo (0,42 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el disolvente se redujo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo. Se añadieron hidrogenocarbonato
35 sódico (259 mg) y 2,4-dicloro-N-metilnilina (546 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para dar **356**. RMN: (CDCl_3): 2,95-2,98 (2H, m), 3,29 (3 H, s, Me), 4,13-4,16 (2H, m), 6,72 (1 H, s, Ar), 6,78 (1 H, d, J = 8,6, Ar), 7,16 (1 H, dd, J = 8,6 y 2,3, Ar), 7,22 (1 H, d, J = 8,5, Ar), 7,29 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,2, Ar) y 7,48 - 7,52 (1H, m, Ar)

Ejemplo 267 N-(2-cloro-4-cianofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **357**

- Se preparó 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo burbujeando una corriente de gas de metilamina, que se burbujeó a través de una solución de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en acetonitrilo. El Compuesto **357** se preparó a partir del ácido correspondiente (descrito anteriormente) y 3-cloro-4-metilamino-benzonitrilo usando el Procedimiento general B. RMN: (CDCl_3): 3,05 (2H, t), 3,39 (3H, s), 4,31 (2H, t), 6,80 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,42-7,51 (2H, m), 7,70 (1H, dd), 7,80
45 (1H, s), 7,88 (1H, s). Las trazas analíticas mostraron MH^+ 420

Ejemplo 268 N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **358**

- 50 El Compuesto **358** se preparó usando las condiciones de acoplamiento de amida convencionales para dar un sólido de color blanquecino (94 mg, 37 %). δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,08 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 8,84 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ (504,00).

Ejemplo 269 N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-9-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **359**

Una mezcla de (2,4-dicloro-fenil)-metil-amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,0 g), molibdeno hexacarbonilo (550 mg), Catatum C (190 mg), tetrafluoroborato de tributilfosfina (120 mg) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (0,90 ml) en metanol (6 ml) y THF (6 ml) se hizo reaccionar en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar éster metílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

A una solución de éster metílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (700 mg) en THF (8 ml) y etanol (4 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (121 mg en 4 ml de agua) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

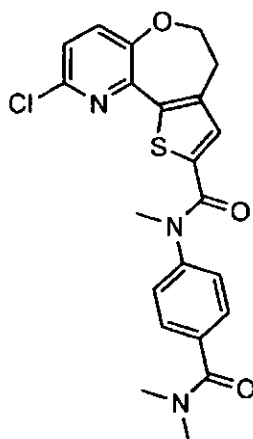
Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y N-metilpiperazina por el Procedimiento general B para dar **359**. RMN: (CDCl₃): 2,40 (3 H, s, Me), 2,49-2,58 (4 H, m a), 3,06-3,09 (2H, m), 3,38 (3 H, s, Me), 3,49-3,90 (4 H, m a), 4,26-4,29 (2H, m), 6,83 (1 H, s, Ar), 7,02 (1 H, d, J = 8,2, Ar), 7,25 (1 H, dd, J = 8,3 y 1,9, Ar), 7,31 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,37 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,2, Ar) y 7,55-7,57 (2H, m, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 530,13

Ejemplo 270 N-(2,4-diclorofenil)-9-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **360**

Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y 2,6-dimetilpiperazina por el Procedimiento general B para dar **360**. RMN: (CDCl₃): 1,01-1,20 (6H, m a, Me), 2,40-2,62 (2H, a, m), 2,73 (2 H, s), 2,82-2,87 (1 H, a, m), 2,98-3,00 (2H, m), 3,29 (3 H, s, Me), 3,52-3,60 (1 H, m a), 4,18-4,21 (2H, m), 4,45-4,55 (1 H, a, s, NH), 6,76 (1 H, s, Ar), 6,94 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,15 (1 H, dd, J = 8,3 y 1,9, Ar), 7,23 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,28 (1 H, dd, J = 8,5 y 2,2, Ar) y 7,44-7,48 (2H, m, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 544,11

Ejemplo 271 N2-(2,4-diclorofenil)-N9-(2-hidroxietil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida **361**

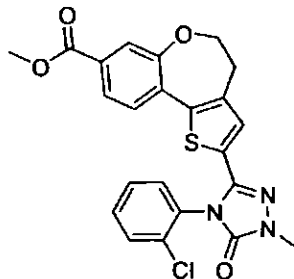
Se hicieron reaccionar ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-metil-carbamoil]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y etanolamina por el Procedimiento general B para dar **361**. RMN: (CDCl₃): 2,70-2,73 (1 H, m, OH), 3,04-3,07 (2H, m), 3,38 (3 H, s, Me), 3,66-3,70 (2H, m), 3,89-3,91 (2H, m), 4,26-4,29 (2H, m), 6,48-6,51 (1 H, m, NH), 6,73 (1 H, s, Ar), 7,02 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,32 (1 H, d, 8,4, Ar), 7,38 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,2, Ar), 7,56-7,61 (2H, m, Ar) y 7,94 (1 H, s, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 532,08

Ejemplo 272 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida **362**

A una solución de N-(4-carboxifenil)-N-metil-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida (0,082 g, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (2,8 ml, 44 mmol;) se le añadió clorhidrato de dimetilamina (0,0322 g, 0,395 mmol) N,N-diisopropiletilamina (0,344 ml, 1,98 mmol) después hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,150 g, 0,395 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis CLEM indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) (eluido a MeOH al 5 %) para dar **362**

(rendimiento 61 %). EM: (IEN⁺) = 442,2

Ejemplo 273 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **363**



5 A una mezcla de ácido 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (1,50 g, 3,41 mmol), Cs₂CO₃ (3,33 g, 10,23 mmol) y DMF (30 ml) se le añadió CH₃I (0,5 ml). El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Diluidos con agua, los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (1,45 g, rendimiento 91%). IEN-EM: 468,07.

10 Se disolvió 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (1,45 g, 3,10 mmol) en 20 ml de THF y 20 ml de agua y se trató con LiOH (0,325 g, monohidrato).

El conjunto se calentó a 50 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. La torta de filtro se secó a un peso constante al vacío (1,30 g, rendimiento 92%). IEN-EM: 454,4. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,09 (s, 1H, OH), 7,79-7,46 (m, 7H, ArH), 6,53 (s, 1H, =CH), 4,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 3,60 (s, 1H, CH₃), 3,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂).

Una solución de ácido 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (300 mg, 0,66 mmol) en 10 ml de SOCl₂ se calentó a 80 °C durante 3 h. La concentración dio el cloruro de ácido en bruto, cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo, que se añadió lentamente (aprox. 312 mg, aprox. 0,66 mmol en 10 ml de THF), a una solución de NH₃ (solución saturada en THF) y piridina (0,5 ml) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Diluidos con agua, los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío. El producto bruto se purificó HPLC, la separación dio 160,1 mg de **363**. rendimiento aislado: 54%. IEN-EM: 453. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,98-7,41 (m, 9H, ArH, NH₂), 6,49 (s, 1H, =CH), 4,20 (s, 2H, CH₂), 3,49 (s, 3H, CH₃), 2,99 (s, 2H, CH₂).

Ejemplo 274 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida **364**

30 Siguiendo el Ejemplo 273, se preparó el compuesto **364** con metilamina. Rendimiento: 52%. IEN-EM: 467. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,46 (t, J = 4,4 Hz, 1H, NH), 7,79-7,45 (m, 7H, ArH), 6,49 (s, 1H, =CH), 4,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 3,50 (s, 3H, CH₃), 3,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 2,76 (d, J = 4,4 Hz, 3H, NCH₃)

Ejemplo 275 ensayo de unión a PI3K p110α (alfa)

Ensayos de unión: Se realizaron experimentos de polarización inicial en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Se prepararon muestras para mediciones de la afinidad de polarización de fluorescencia mediante la adición de diluciones seriadas 1:3 de PI3K p110 alfa (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) comenzando a una concentración final de 20 ug/ml en tampón de polarización (10 mM tris pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4mM, Chaps al 0,05 %, y 1 mM DTT) hasta una concentración final 10 mM de PIP₂ (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se pararon las reacciones mediante la adición de GRP-1 y de una sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT) a unas concentraciones finales de 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se leyó con filtros de punto de corte convencionales para el fluoróforo rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates negras de volumen bajo de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA). Los valores de polarización de fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de proteína, y los valores de CE₅₀ se obtuvieron mediante el ajuste de los datos a una ecuación de 4 parámetros utilizando el programa KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración adecuada de proteína para su uso en los posteriores experimentos con inhibidores.

45 Los valores de inhibición CI₅₀ se determinaron mediante la adición de 0,04 mg/ml de PI3K p110 alfa (concentración final) combinada con PIP₂ (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían diluciones seriadas 1:3 de los antagonistas a una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de

polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se pararon las reacciones mediante la adición de GRP-1 y una sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT) a unas concentraciones finales de 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se leyó con filtros de corte convencionales para el fluoróforo rodamina ($\lambda_{ex} = 530$ nm; $\lambda_{em} = 590$ nm) en Proxiplates negras de volumen bajo de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA). Los valores de polarización de la fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de antagonista, y los valores de CI_{50} se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros en el programa Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

De forma alternativa, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μ M. El compuesto de Fórmula I se diluyó en serie en DMSO 100 %. La reacción de quinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Los valores de CI_{50} se determinaron posteriormente usando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable).

Ejemplo 276 ensayo de proliferación celular *In vitro*.

Se midió la eficacia de los compuestos de Fórmula I mediante un ensayo de proliferación celular empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza *et al* (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. Se depositó en cada pocillo de una placa de 384 pocillos placa de paredes opacas, una alícuota de 100 μ l de cultivo celular que contenía aproximadamente 10^4 células (PC3, Detroit562, o MDAMB361.1) en medio.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio y sin células.
3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. Se registró la luminiscencia y se indicó en las gráficas como URL = unidades relativas de luminiscencia.

De forma alternativa, las células se sembraron a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Posteriormente, se añadió Alamar Blue™ al medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 h antes de leer a 544 nm de excitación, 590 nm de emisión. Los valores de CE_{50} se calcularon usando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidea.

Ejemplo 277 Permeabilidad de Caco-2

Se siembran las células Caco-2 a 1×10^5 células/cm² en placas Millipore Multiscreen, y se cultivan durante 20 días. Se realiza posteriormente evaluación de la permeabilidad del compuesto. Los compuestos se aplican a la superficie apical (A) de las monocapas de células y se mide la permeación al compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se realiza en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calcula el valor del coeficiente de permeabilidad, P_{app} , para cada compuesto; una medida de la velocidad de permeación del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agrupan en potencial de absorción bajo ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^6$ cm/s) o alto ($P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$ cm/s) basándose en la comparación con compuestos de control con una absorción humana establecida.

Para evaluar la capacidad de un compuesto para someterse a un flujo activo de salida, se determinó la proporción de transporte de basolateral (B) a apical (A) en comparación con el de A hacia B. Los valores de $B-A/A-B \geq 1,0$ indican aparición de un flujo de salida celular activo.

Ejemplo 278 Aclaramiento de Hepatocitos

Se utilizan suspensiones de hepatocitos humanos crioconservados. Se realizan incubaciones a una concentración de compuesto de 1 mM o 3 μ M a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación es de aproximadamente 0,25 %. Las incubaciones de los controles también se realizan en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se retiran las muestras duplicadas (50 μ L) de la mezcla de incubación a los 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra del control únicamente a los 60 minutos) y se añaden a un patrón interno que contiene metanol (100 μ L) para terminar la reacción. Se pueden utilizar tolbutamida, 7-hidroxycumarina y testosterona como compuestos de control. Las muestras se centrifugan y se agrupan los sobrenadantes en cada punto de tiempo para el análisis por LC-MSMS. A partir de un gráfico de la proporción del área del pico $\ln$ (área del pico del compuesto original/ área del pico del patrón interno) frente al tiempo, el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se calcula del siguiente modo: $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{min}/\text{millones de células}) = V \times k$, donde k es la constante de velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente de concentración $\ln$ en representado frente al tiempo; V es un

término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como $\mu\text{L } 10^6 \text{ células}^{-1}$.

Ejemplo 279 Inhibición del Citocromo P450

Los compuestos de Fórmula I pueden explorarse frente a las dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) por duplicado a aproximadamente 10 concentraciones, con una concentración máxima de aproximadamente 100 μM . Se pueden utilizar inhibidores convencionales (furaflina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, ketoconazol) como controles. Las placas se pueden leer usando un BMG Lab Technologies PolarStar en modo de fluorescencia.

Ejemplo 280 Inducción del Citocromo P450

Los hepatocitos humanos recién aislados de un único donante pueden cultivarse durante aproximadamente 48 h antes de la adición del compuesto de Fórmula I a tres concentraciones e incubarse durante 72 h. Se añaden los sustratos de sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 horas, las células y los medios se eliminan y se cuantifica el grado de metabolismo de cada sustrato de sonda por LC-MS/MS. El experimento se controla mediante el uso de inductores de los P450 individuales incubados por triplicado a una concentración.

Ejemplo 281 Unión de Proteína Plasmática

Se preparan soluciones del compuesto de Fórmula I (5 μM , concentración final de DMSO 0,5 %) en tampón y 10 % de plasma (v/v en tampón). Se monta una placa de diálisis HT de 96 pocillos de manera que cada pocillo se divide en dos por una membrana semipermeable de celulosa. La solución de tampón se añade a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado; a continuación se realizan las incubaciones a 37 °C durante 2 horas por triplicado. Posteriormente se vacían las celdas y se combinan en dos grupos las soluciones para cada lote de compuestos (libres de plasma y que contienen plasma) después se analizan por LC-MSMS utilizando dos grupos de patrones de calibración para las soluciones libres de plasma (6 puntos) y las que contienen plasma (7 puntos). Se calcula el valor de la fracción no unida para el compuesto.

Ejemplo 282 bloqueo de los canales de hERG

Se evalúa la capacidad de los compuestos de Fórmula I para modular el flujo de salida de rubidio de las células HEK-294 que expresan de manera estable los canales de potasio hERG, utilizando la metodología de flujo establecida. Las células se preparan en un medio que contiene RbCl, se cultivan en placas de 96 pocillos y se cultivan durante toda la noche para formar monocapas. El experimento de flujo de salida se inicia mediante la aspiración de los medios y el lavado de cada pocillo con 3 x 100 μL de tampón de pre-incubación (que contiene una baja $[\text{K}^+]$) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añaden 50 μL de compuesto de reserva de trabajo (2x) a cada pocillo y se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añaden a cada pocillo 50 μL del tampón de estimulación (que contiene una alta $[\text{K}^+]$), dándose las concentraciones de compuesto finales del ensayo. A continuación las placas de células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos más. A continuación se transfieren 80 μL de sobrenadante de cada pocillo a los pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analiza a través de espectroscopia de emisión atómica. El compuesto se explora en forma de curvas duplicadas de Cl_{50} de 10 pt, n = 2, a partir de una concentración máxima de 100 μM .

Ejemplo 283 Xenotrasplante tumoral *in vivo*

Los animales adecuados para los experimentos de transgénesis se pueden obtener partir de fuentes comerciales convencionales. Se implantaron por vía subcutánea células de cáncer de mama MDA-MB-361.1 (mutante de PI3K) en el flanco trasero de grupos de ratones desnudos Taconic. Se dosificaron el fármaco o el vehículo dentro de los xenotrasplantes del ratón diariamente durante 21 días. Los tamaños de los tumores se registraron dos veces por semana a lo largo del curso del estudio. Los pesos corporales de los ratones también se registraron dos veces por semana, y se observó regularmente a los ratones. Se midió el volumen tumoral en dos dimensiones (longitud y anchura) utilizando calibre Cal-IV Ultra (Modelo 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA) y se analizó utilizando Excel v.11.2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Se representaron gráficas de la inhibición tumoral utilizando KaleidaGraph versión 3.6 (Software Sinergia, Reading, PA). El volumen tumoral se calculó con la fórmula: Tamaño del tumor (mm^3) = (medición más larga x medición más corta²) x 0,5.

Los pesos corporales de los animales se midieron utilizando una escala Adventurera Pro AV812 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ). Se generaron gráficas utilizando KaleidaGraph versión 3.6. Se calculó el cambio porcentual de peso mediante la fórmula: cambio de peso porcentual de grupo = $(1 - (\text{peso inicial} / \text{nuevo peso})) \times 100$.

Los ratones cuyo volumen tumoral excedía los 2000 mm^3 o cuya pérdida de peso corporal fue >20 % de su peso inicial se sometieron puntualmente a eutanasia según las directrices reglamentarias.

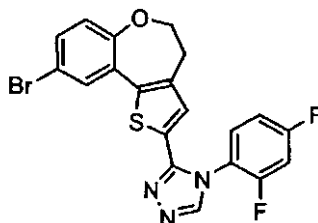
El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% INH) al final del estudio (FDE) se calculó usando la fórmula: % INH = $100 \times (\text{volumen medio de los tumores EOS en animales a los que se suministra vehículo} - \text{volumen medio de los tumores EOS en animales a los que se suministra el fármaco}) / \text{volumen medio de los tumores EOS en animales a los que se suministra vehículo}$.

La incidencia de tumores (IT) se determinó basándose en el número de tumores medibles restantes en cada grupo al final del estudio. Una respuesta parcial (RP) se definió como una reducción del volumen tumoral >50 % pero <100 %, en comparación con el volumen tumoral inicial, observado en cualquier día del estudio. Una respuesta completa (RC) se definió como una reducción del volumen tumoral de 100 %, en comparación con el volumen tumoral inicial, observado en cualquier día del estudio. Se analizaron los datos y se determinaron los valores de p utilizando la prueba de Dunnett con el programa estadístico JMP versión 5.1.2, (SAS Institute; Cary, NC). Los volúmenes tumorales individuales al final del estudio y los valores del volumen tumoral medio $\pm$ ETM se calcularon utilizando el programa estadístico JMP, versión 5.1.2. Los datos del peso corporal se representaron gráficamente basándose en la media del porcentaje del cambio de los pesos corporales iniciales $\pm$ ETM.

Ejemplo 284 Ensayo de inducción de AKT fosforilada

Se sembraron 5×10^5 células por pocillo en una placa de cultivo celular de 6 pocillos, durante toda la noche. Se trataron las células con un CE_{80} del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, incluyendo **223**, **328** y **345**. Después del tratamiento, se lavaron las células una vez con PBS y se lisaron en tampón de extracción celular 1X de Biosource (Carlsbad, CA), enriquecido con inhibidores de proteasas (Roche, Mannheim, Alemania), PMSF 1 mM, y los cócteles de inhibidores de fosfatasa 1 y 2 de Sigma (St. Louis, MO). La determinación de la concentración de proteínas se realizó utilizando el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Rockford, IL). Los niveles de pAkt (Ser⁴⁷³) y de Akt total, se midieron mediante usando kits de perlas de Biosource (Carlsbad, CA) y el sistema Bio-Plex de Luminex (Bio-Rad, Hercules, CA).

Ejemplo 285 2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona **374**



Una mezcla de 3-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-il)-4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol (600 mg), molibdeno hexacarbonilo (344 mg), Catatum C (122 mg), tetrafluoroborato de tributilfosfina (76 mg) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (0,58 ml) en metanol (5 ml) y THF (6 ml) se hizo reaccionar en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar éster metílico del ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

A una solución de éster metílico del ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (210 mg) en THF (4 ml) y etanol (2 ml) se le añadió una solución hidróxido sódico (38 mg en 2 ml de agua) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

Se hicieron reaccionar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y N-metilpiperazina en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar **374**. RMN: ($CDCl_3$): 2,37 (3 H, s, Me), 2,37-2,51 (4 H, m), 3,13-3,17 (2H, m), 3,51-3,78 (4 H, m), 4,32-4,35 (2H, m), 6,98 (1 H, s, Ar), 7,05 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,12-7,17 (2H, m, Ar), 7,24-7,27 (1 H, m, Ar), 7,42-7,48 (1 H, m, Ar), 7,61-7,62 (1 H, m, Ar) y 8,24 (1 H, s, Ar). EM: (IE^{+}) MH^{+} = 508,22

Ejemplo 286 2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida **375**

Se hicieron reaccionar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y etanolamina en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar **375**. RMN: ($CDCl_3$): 2,72 (1 H, s, OH), 3,01-3,04 (2H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 3,72-3,81 (2H, m), 4,20-4,23 (2H, m), 6,68-6,72 (1 H, m, NH), 6,79 (1 H, s, Ar), 6,94 (1 H, d, J = 8,4, Ar), 7,02-7,06 (2H, m, Ar), 7,33-7,40 (1 H, m, Ar), 7,50-7,53 (1 H, m, Ar), 7,89-7,90 (1 H, m, Ar) y 8,16 (1 H, s, Ar). EM: (IE^{+}) MH^{+} = 469,04

Ejemplo 287 2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida **376**

Se hicieron reaccionar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y 2-(metilamino)etanol en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar **376**. RMN: ($CDCl_3$): (400 MHz, $CDCl_3$): 3,13 (3 H, s, Me), 3,13-3,16 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,31-4,34 (2H, m), 6,93 (1 H, s, Ar), 7,05 (1 H, d, J = 8,3, Ar), 7,12-7,16 (2H, m, Ar), 7,31-7,33 (1 H, m, Ar), 7,43-7,48 (1 H, m, Ar), 7,69-7,70 (1 H, m, Ar) y 8,24 (1 H, s, Ar). EM: (IE^{+}) MH^{+} = 483,08

Ejemplo 288 5-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol **384**

Un tubo para microondas cargado con 2-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg; 0,57 mmol), 2,4-difluoroanilina (0,11 ml; 1,1 mmol), TFA (82 μ l; 1,1 mmol) y tolueno (1,5 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), la fase orgánica se separó (frita hidrófoba), se concentró y se purificó mediante ISCO para dar **384** en forma de un sólido de color amarillo pálido (191 mg; 70 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,15 (t, J = 5,2, 2H), 4,30 (t, J = 5,2, 2H), 6,91 (d, J = 8,8, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02-7,18 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,4, 1H), 8,25 (s, 1H). [M+H]⁺: 461

Ejemplo 289 5-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-i sopropil-1H-1,2,4-triazol **385**

Una mezcla de amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,01 g), dimetilformamida dimetil acetal (9 ml) y tolueno (7,5 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, el disolvente se redujo al vacío y se disolvió en ácido acético (9 ml) y agua (1 ml) y a esto se le añadió clorhidrato de isopropil hidrazida (482 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con acetato de etilo. se lavó con una solución de carbonato sódico, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida produjo **385**. RMN: (CDCl₃): 1,61 (6H, d), 3,25 (2H, t), 4,33 (2H, t), 4,99 (1H, sept.), 6,90 (1H, d), 7,28-7,31 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, s). EM: IEN⁺ 432 (MH⁺ + MeCN)

Ejemplo 290 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol **397**

El Compuesto **397** se preparó de acuerdo con los procedimientos de este documento. RMN: (CDCl₃): 3,13 (2H, t), 4,31 (2H, t), 6,99-7,21 (6H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 8,01 (1H, s). EM: IEN⁺ 423 (MH⁺ + MeCN)

Ejemplo 291 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida **398**

Una mezcla de 5-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (847 mg), molibdeno hexacarbonilo (485 mg), catalizador de Herman (173 mg), tetrafluoroborato de tributilfosfina (106 mg), metanol (8 ml), THF (8 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,82 ml) se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida produjo el éster metílico correspondiente, éster metílico del ácido 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico. La hidrólisis convencional usando hidróxido sódico en metanol/THF/agua produjo el ácido carboxílico correspondiente, ácido 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

Una mezcla de ácido 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (53 mg), HATU (61 mg) y diisopropiletilamina (0,028 ml) y etanolamina se agitó en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo. se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida produjo **398** (24 mg). RMN: (CDCl₃): 2,30 (1H, t, a), 3,05 (2H, t), 3,51-3,55 (2H, m), 3,7-3,75 (2H, m), 4,31 (2H, t), 6,40 (1H, a), 6,80 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,05-7,12 (2H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, s). EM: IEN⁺ 510 (MH⁺ + MeCN)

Ejemplo 292 9-Bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **399**

A una suspensión en agitación de ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno-2-carboxílico (3,75 g; 11,5 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a temperatura ambiente se le añadió (COCl)₂ (2,6 ml; 30 mmol) después DMF (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tiempo después del cual, todos los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se suspendió en THF (60 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con NH₃ (10 ml de una sol. 7 M en MeOH; 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con (200 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para obtener amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (3,09 g; 83 %). δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 3,30 (t, J = 5,2, 2H), 4,29 (t, J = 5,2, 2H), 6,98 (d, J = 8,8, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8 y 2,4, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,4, 1H), 7,96 (s a, 1H).

Una suspensión en agitación de amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno-2-carboxílico (0,70 g; 2,2 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (DMF-DMA, 6 ml) en tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche (16 h), periodo después del cual, la mezcla de reacción se concentró. Al residuo resultante se le añadió AcOH (5 ml), agua (0,5 ml) y clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina (0,56 g; 3,1 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). La fase orgánica se separó (frita hidrófoba), se concentró y se purificó con un sistema ISCO para dar **399** en forma de un sólido de color crema (0,31 g; 31 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,41 (t, J = 5,2, 2H), 4,36 (t, J = 5,2, 2H), 6,89 (d, J = 8,8, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,8, 1H), 8,16 (s, 1H). [M+H]⁺: 462

Alternativamente, a una suspensión de éster etílico del ácido

9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (4,55 g) en etanol (50 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para dar hidrazida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

5 A una solución de hidrazida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (400 mg) en ortoformiato de trietilo (10 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se redujo al vacío y se añadió éter dietílico (10 ml). El sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar 9-bromo-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno.

10 Una mezcla de 9-bromo-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (250 mg), 2,4-difluoroanilina (0,15 ml) y ácido trifluoroacético (0,11 ml) en tolueno (5 ml) se hizo reaccionar en el microondas a 110 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se redujo al vacío y se purificó sobre sílice para dar **399**. RMN: (CDCl₃): 3,38-3,41 (2H, m), 4,33-4,36 (2H, m), 6,89 (1 H, d, J = 8,6, Ar), 7,15-7,21 (2H, m, Ar), 7,25-7,28 (1 H, m, Ar), 7,47-7,53 (1 H, m, Ar), 7,61 (1 H, d, J = 2,4, Ar) y 8,32 (1 H, s, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 460,97

Ejemplo 293 5-(9-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol **400**

Se trató 5-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol con éster pinacol del ácido 4-pirazoleborónico usando condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales para producir **400**. RMN: (CDCl₃): 3,15 (2H, t), 4,31 (2H, t), 6,82 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,08-7,18 (2H, m), 7,31 (1H, d), 7,51-7,55 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,90 (2H, s, a), 8,18 (1H, s). EM: IEN⁺ 489 (MH⁺ + MeCN)

Ejemplo 294 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida **401**

El ácido carboxílico correspondiente se hizo reaccionar con cloruro de amonio para dar **401**. RMN: (DMSO): 3,15 (2H, t), 4,31 (2H, t), 6,80 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,25 (1H, s, a), 7,37-7,40 (1H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,90 (1H, m), 7,99 (1H, s, a), 8,05 (1H, s), 8,28 (1H, s). EM: IEN⁺ 466 (MH⁺ + MeCN)

25 **Ejemplo 295** 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(piperazin-1-il)metanona **402**

El ácido carboxílico correspondiente se hizo reaccionar 1-BOC-piperazina. El grupo BOC se escindió usando HCl en éter para producir **402** en forma de la sal clorhidrato. EM: IEN⁺ 493 (MH⁺)

30 **Ejemplo 296** Amida del ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico **407**

35 A una solución de 9-bromo-2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (250 mg) en metanol (0,50 ml) se le añadió acetato de paladio (6 mg), XANTPHOS (31 mg) y trietilamina (2 ml) y la reacción se calentó a 70 °C en un globo de monóxido de carbono durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se redujo al vacío y se redisolvió en THF (8 ml) y etanol (4 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (43 mg en 4 ml de agua) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y el sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico.

40 Se hicieron reaccionar ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico y cloruro de amonio en el procedimiento de acoplamiento de amida general para dar **407**. RMN: (CDCl₃): 3,32-3,35 (2H, m), 4,32-4,30 (2H, m), 6,96-6,99 (1 H, m, Ar), 7,09-7,14 (1 H, m, Ar), 7,48-7,50 (1 H, m, Ar), 7,54-7,58 (1 H, m, Ar), 8,09-8,11 (1 H, m, Ar) y 8,35 (1 H, s, Ar). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 425,95

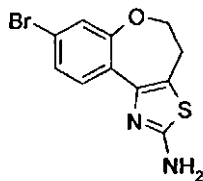
Ejemplo 297 3-(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridina **408**

45 Se trató 5-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol con éster pinacol del ácido 3-piridinborónico usando condiciones de Suzuki convencionales para producir **408**. RMN: (CDCl₃): 3,15 (2H, t), 4,31 (2H, t), 6,82 (1H, s), 7,03-7,18 (3H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,82 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,80 (1H, s). EM: IEN⁺ 500 (MH⁺ + MeCN)

Ejemplo 298 Amida del ácido 2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico **414**

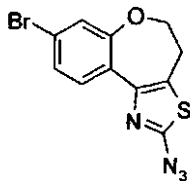
50

Etapa 1: 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamina



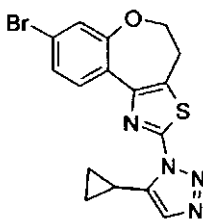
A una suspensión de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno-2-carboxílico (12,5 g, 38,3 mmol) en *tert*-butanol (250 ml) se le añadieron trietilamina (5,5 ml, 40 mmol) y difenilfosforilazida (8,6 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (150 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituroó con acetato de etilo al 20 %/ciclohexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,94 g, 70%). CLEM (Método A): T_r = 3,13 min, [M+H]⁺ = 297 y 299. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,01 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,30-7,25 (1 H, d, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 4,27 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 3,08 (2 H, t, J = 5,1 Hz).

Etapa 2: 2-Azido-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



A una suspensión de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamina (2,38 g, 8 mmol) en acetonitrilo a 0 °C se le añadió nitrito de *tert*-butilo (1,43 ml, 12 mmol) seguido de gota a gota de trimetilsililazida (1,26 ml, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min, se dejó calentar a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 10 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo que se solidificó después de un periodo de reposo (956 mg, 37%). RMN ¹H (CDCl₃): 8,21 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 4,34 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 3,21 (2 H, t, J = 5,1 Hz).

Etapa 3: 8-Bromo-2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



A una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF (1,3 ml, 1,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota ciclopropiletino (70 % en tolueno, 0,154 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó 50 °C durante 15 min y después se dejó enfriar a TA. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-azido-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (425 mg, 1,3 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituroó con acetato de etilo al 20 %/ciclohexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (373 mg, 64%). CLEM 110142391 (Método B): T_R = 4,40 min, [M+H]⁺ = 390. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,20 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,36 (1 H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 4,40 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 2,70-2,63 (1 H, m), 1,21-1,15 (2H, m), 0,91-0,86 (2H, m).

Etapa 4: Amida del ácido 2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

A una suspensión de 8-bromo-2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (224 mg, 0,58 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (81 mg, 1,16 mmol), molibdeno hexacarbonilo (77 mg, 0,29 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (17 mg, 0,058 mmol), *trans*-di-μ-acetatobis[2-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio (II) (27 mg, 0,029 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (86 μl, 0,58 mmol) y

DIPEA (197 μ l, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en radiación de microondas durante 30 min y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua,

cloruro de amonio acuoso saturado, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 3 % en DCM) para dar un sólido de color blanquecino, que se disolvió en DMSO/agua. La mezcla se dejó reposar a TA durante 7 días, se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar **414** en forma de un sólido de color blanquecino (42 mg, 21%). CLEM (Método C): T_r = 8,65 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 354. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,32 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (1 H, s a), 7,72 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,40 (1 H, s a), 4,41 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,45 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 2,74-2,66 (1 H, m), 1,23-1,15 (2H, m), 0,93-0,87 (2H, m).

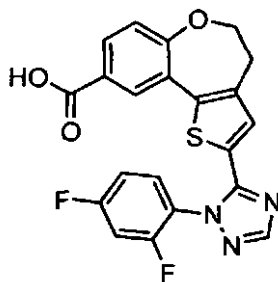
Ejemplo 299 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona **418**

A una solución en agitación de ácido 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-9-carboxílico (82 mg; 0,19 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (103 mg; 0,27 mmol), DIPEA (50 μ l; 0,27 mmol) y (R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (50 μ l; 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, periodo después del cual se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 sat. (20 ml) y salmuera (2 20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por CLEM prep. para dar **418** en forma de un sólido de blanquecino (53 mg; 53 %). δ_H (400 MHz, CDCl_3) 1,80 - 1,95 (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m a, 1H), 2,24 (s a, 3H), 2,35 (s a, 3H), 2,62 - 2,85 (m a, 1H), 3,16 (s a, 2H), 3,30-4,00 (m, 4H), 4,33 (s a, 2H), 6,92-7,20 (m, 4H), 7,40 (s a, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522

Ejemplo 300 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida **419**

Una mezcla de 5-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (290 mg), molibdeno hexacarbonilo (196 mg), catalizador de Herman (70 mg), tetrafluoroborato fosfónico de tributilo (43 mg), metanol (3 ml). Se calentaron THF (3 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,33 ml) en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-9-carboxílico. Este se hidrolizó usando hidróxido sódico en agua/metanol/THF para producir el ácido correspondiente. El tratamiento con HATU, diisopropiletamina y cloruro de amonio en DMF produjo **419**. RMN: (DMSO): 1,51 (6H, d), 3,25 (2H, t), 4,38 (2H, t), 5,09 (1H, sept.), 7,02 (1H, d), 7,33 (1H, s a), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 8,00 (1H, s), 8,04 (1H, s, a), 8,18 (1H, s). EM: IEN^+ 3396 (MH^+ + MeCN)

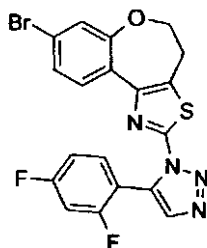
Ejemplo 301 ((2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona **420**



A una solución en agitación de ácido 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-9-carboxílico (70 mg; 0,16 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (103 mg; 0,27 mmol), DIPEA (50 μ l; 0,27 mmol) y (R)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina (50 μ l; 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, periodo después del cual se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 sat. (20 ml) y salmuera (2 20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por CLEM prep. para dar **420** en forma de un sólido de blanquecino (50 mg; 58 %). δ_H (400 MHz, CDCl_3) 1,77-1,92 (m a, 1H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,24 (s a, 3H), 2,35 (s a, 3H), 2,60-2,83 (m, 1H), 3,16 (s a, 2H), 3,29-3,98 (m, 4H), 4,33 (s a, 2H), 6,94-7,20 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522

Ejemplo 302 Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-carboxílico **427**

Etapas 1: 8-Bromo-2-[5-(2,4-difluoro-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno



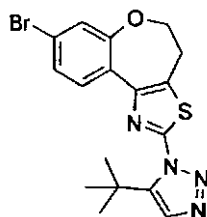
5 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 3, se hizo reaccionar 2-azido-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 1-etilnil- 2,4-difluorobenceno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,26 (1 H, s), 7,73 (1 H, m), 7,58-7,52 (1 H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,24 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,18-7,10 (1 H, m), 4,35 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,38 (2 H, t, J = 5,0 Hz).

Etapas 2: Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzofelazuleno-8-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-[5-(2,4-difluoro-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **427** en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C): T_R = 9,67 min, [M+H]⁺ = 426. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,27 (1 H, s), 7,99 (1 H, s a), 7,75 (1 H, td, J = 8,5, 6,4 Hz), 7,59-7,51 (2H, m), 7,46-7,31 (4 H, m), 4,36 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 5,0 Hz).

15 Ejemplo 303 2-(5-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e] azuleno **434**

Etapas 1: 8-Bromo-2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e] azuleno

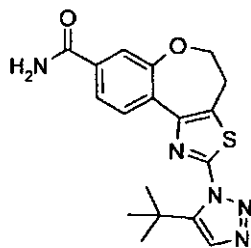


20 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 3, se hizo reaccionar 2-azido-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 3,3-dimetil-1-butina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método A): T_r = 4,95 min, [M+H]⁺ = 405 y 407. RMN ¹H (CDCl₃): 8,16 (1 H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,28 (2 H, m), 4,42 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 3,37 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 1,54 (9 H, s).

Etapas 2: 2-(5-terc-Butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

25 Una suspensión de 8-bromo-2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (101 mg, 0,25 mmol) y Pd al 10 %/C (250 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 20 % en ciclohexano) para dar **434** en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 66%). CLEM (Método C): T_R = 13,19 min, [M+H]⁺ = 327. RMN ¹H (CDCl₃): 8,30 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,29 (1 H, m), 7,17-7,12 (1 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 4,43 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 3,39 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 1,55 (9 H, s).

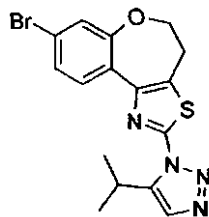
Ejemplo 304 Amida del ácido 2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico **435**



5 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **435** en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método C): $T_r = 9,29$ min, $[M+H]^+ = 370$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,25 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,00 (1 H, s a), 7,83 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,59 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,42 (1 H, s a), 4,43 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,48 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,48 (9 H, s).

10 **Ejemplo 305** Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico **436**

Etapa 1: 8-Bromo-2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzofelazuleno



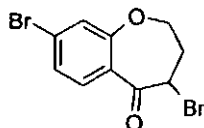
15 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 3, se hizo reaccionar 2-azido-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 3-metil-1-butina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CLEM (Método A): $T_r = 4,88$ min, $[M+H]^+ = 391$ y 393 . RMN 1H (CDCl $_3$): 8,12 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,59 (1 H, s), 7,30-7,25 (2H, m), 4,41 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,98-3,90 (1 H, m), 3,36 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,44 (3 H, s), 1,42 (3 H, s).

Etapa 2: Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo [e]azuleno-8-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **436** en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método C): $T_r = 9,07$ min, $[M+H]^+ = 356$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,26 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,00 (1 H, s a), 7,91 (1 H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,58 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, s a), 4,41 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,91-3,82 (1 H, sept., $J = 6,8$ Hz), 3,44 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,39 (3 H, s), 1,38 (3 H, s).

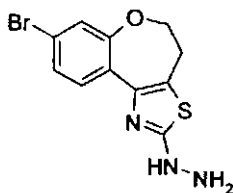
25 **Ejemplo 306** Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico **449**

Etapa 1: 4,8-Dibromo-3,4-dihidro-2H-benzorbloxepin-5-ona



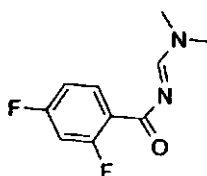
30 A una solución de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (1,2 g, 5 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromo (257 μ l, 5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Se añadió más cantidad de bromo (50 μ l, 0,97 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO $_2$, acetato de etilo al 10% en ciclohexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,55 g, 97%). RMN 1H (CDCl $_3$): 7,62 (1 H, m), 7,26 (2 H, m), 4,94 (1 H, dd, $J = 7,7, 6,7$ Hz), 4,43 (1 H, ddd, $J = 12,7, 5,6, 4,8$ Hz), 4,25-4,15 (1 H, m), 2,97-2,86 (1 H, m), 2,51 (1 H, ddt, $J = 14,7, 7,7, 4,6$ Hz).

Etapa 2: (8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzorelazulen-2-il)-hidrazina



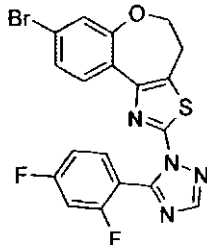
- 5 Una solución de 4,8-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (1,5 g, 4,7 mmol) y tiosemicarbazida (455 mg, 5 mmol) en IMS (15 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h, se dejó enfriar a TA y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (1,03 g, 70%). CLEM (Método B): $T_r = 3,06$ min, $[M+H]^+ = 312$ y 314. RMN 1H (DMSO- d_6): 10,10 (2 H, s a), 9,80 (1 H, s a), 8,27 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz), 7,22 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,31 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,19 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz).

Etapa 3: N-[1-Dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2,4-difluoro-benzamida



- 10 Una suspensión de 2,4-difluorobenzamida (5 g, 32 mmol) en DMF-DMA (10 ml) se calentó a 120 °C durante 2,5 h, se dejó enfriar a TA y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,16 g, 91%). RMN 1H (CDCl $_3$): 8,60 (1 H, s), 8,19-8,12 (1 H, m), 6,91-6,79 (2H, m), 3,19 (6 H, m).

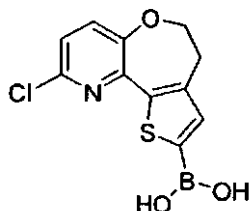
Etapa 4: 8-Bromo-2-[5-(2,4-difluoro-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzorelazuleno



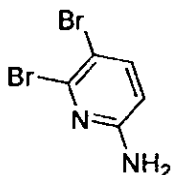
- 15 Una suspensión de (8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-hidrazina (312 mg, 1 mmol) y N-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2,4-difluoro-benzamida (232 mg, 1,1 mmol) en ácido acético (6 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h, se dejó enfriar a TA y se filtró. El precipitado se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (300 mg, 65%). CLEM (Método B): $T_r = 4,51$ min, $[M+H]^+ = 461$ y 463. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,50 (1 H, s), 7,82 (1 H, td, $J = 8,4, 6,4$ Hz), 7,57 (1 H, ddd, $J = 10,4, 9,4, 2,5$ Hz), 7,39-7,30 (2H, m), 7,23 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 4,33 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,34 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz).

Etapa 5: Amida del ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

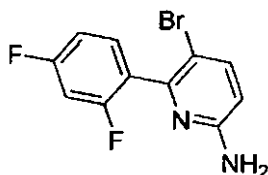
- 25 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **449** en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C): $T_r = 9,22$ min, $[M+H]^+ = 426$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,51 (1 H, m), 7,98 (1 H, s a), 7,88-7,80 (1 H, m), 7,60-7,53 (1 H, m), 7,51 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,46-7,34 (4 H, m), 4,34 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,38 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz).

Ejemplo 307 5-(2-carbamoyl-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina 454**Etapla 1: Ácido 2-cloro-6,7-dihidro-pirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-borónico**

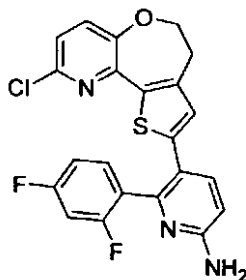
Se añadieron gota a gota 4,77 ml (12 mmol) de n-Butil-litio 2,5 M en hexano a una solución de 3166 mg (10,0 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-9-bromopirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepina en 100 ml de tetrahidrofurano a -76 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 3,21 ml (14,0 mmol) de borato de triisopropilo. La mezcla se mantuvo a -76 °C durante 20 min, después se añadieron 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se mezcló con 360 ml de agua. El producto se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con 100 ml de agua, 100 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que después se trituró con una mezcla de hexano y éter etílico (1:1). Un precipitado se filtró, se lavó con éter etílico frío, hexano y se secó al vacío para dar ácido 2-cloro-6,7-dihidro-pirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-borónico. Rendimiento 2,20 g (78%). EM: (IEN⁺) = 282,1.



Se sintetizó 5,6-dibromopiridin-2-amina siguiendo un procedimiento del documentos WO 2005/100353.

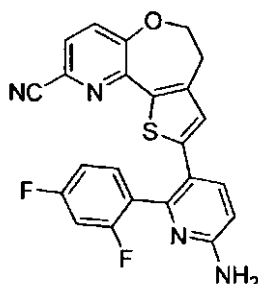
**Etapla 2: 5-Bromo-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina.**

Una mezcla de 5,6-dibromopiridin-2-amina (315 mg, 1,25 mmol), éster pinacol del ácido borónico, del ácido 2,4-difluorofenilborónico, (197 mg, 1,25 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (44,0 mg, 0,063 mmol;) en 1,0 M de carbonato sódico en agua (1,5 ml, 1,5 mmol) y 4 ml de acetonitrilo se desgasificó y se sometió a microondas a 200 vatios a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró de las sales inorgánicas. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó una columna de gel de sílice, eluyendo el producto con 0,4 % de metanol en cloruro de metileno. Rendimiento 150 mg (42%). EM: (IEN⁺) = 285,0.

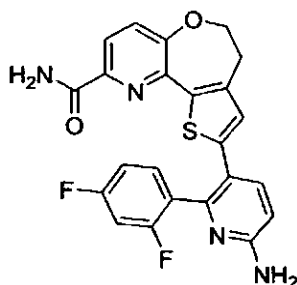


Una mezcla de 140 mg (0,49 mmol) de 5-bromo-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina, 146 mg (0,52 mmol) de ácido 2-cloro-6,7-dihidro-pirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-borónico y 20 mg (0,0025 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) en 0,86 ml (0,86 mmol) de carbonato sódico acuoso 1 M y 4 ml de dioxano se desgasificó sometiéndola a microondas a 200 vatios a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y se filtró de las sales inorgánicas. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se

purificó una columna de gel de sílice, eluyendo el producto con 35-40 % de acetato de etilo. Rendimiento 110 mg (51%). EM: (IEN⁺) 442,2



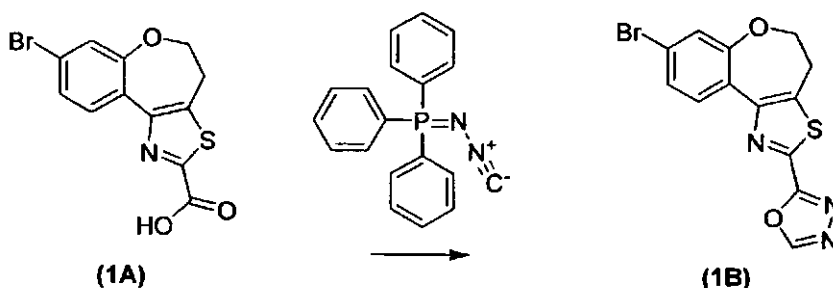
Una suspensión de 75 mg (0,168 mmol) del producto anterior, 59 mg (0,5 mmol) de cianuro de cinc, 33 mg (0,5 mmol) de cinc y 20 mg (0,02 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1), en 3 ml de dimetilformamida se desgasificó y se sometió a microondas a 200 vatios a 180 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de hidróxido de amonio al 3 % en agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano, produciendo un precipitado, que se recogió, se lavó con diclorometano frío y se secó al vacío. Rendimiento 47 mg (64%). EM: (IEN⁺) 432,2



Una mezcla de 47 mg (0,11 mmol) del nitrilo anterior, 61 mg (0,44 mmol) de carbonato potásico y 27 μ l (0,44 mmol) de peróxido de hidrógeno al 50 % se agitó durante 4 horas. Se añadió otra porción de 27 μ l de peróxido de hidrógeno y la mezcla se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de agua y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) para dar **454**. Rendimiento 19 mg (38%). EM: (IEN⁺) 451,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 6H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,29-7,19 (m, 4H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,4, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8,6, 2H), 6,42 (s, 4H), 4,31 (t, J = 4,6, 4H), 3,06 (t, J = 4,6, 5H).

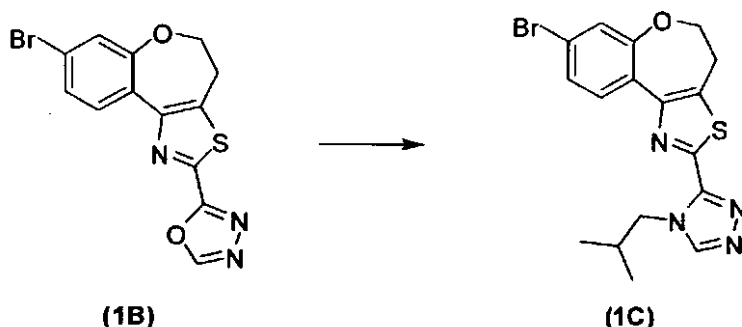
Ejemplo 308 8-(1H-pirazol-4-il)-(4H-4-isobutil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **455**

Etapas 1: Preparación de (1B).



A **(1A)** (2,5 g, 7,7 mmol) se le añadió DCM (20 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota (isocianoimino)trifenilfosforano (2,3 g, 7,7 mmol) disuelto en DCM (20 ml) durante 20 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos para proporcionar 0,66 g (25%) del producto deseado **(1B)**: CL/EM (APCI): m/z 352,0 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (1C)



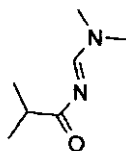
A (1B) (0,236 g, 0,674 mmol) e isobutilamina (0,2 ml, 2 mmol) se le añadió tolueno (2 ml) y TFA (0,3 ml) y se dejó en agitación y calor a 65 °C en un vial cerrado herméticamente durante 24 horas. La reacción se supervisó por CLEM. A la mezcla de reacción se le añadió isobutilamina (0,2 ml, 2 mmol) y TFA (0,3 ml) y se dejó en agitación y calor a 65 °C en un vial cerrado herméticamente durante 24 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOAc, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 0,273 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado, 8-bromo-(4H-4-isobutil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1C): CL/EM (APCI): m/z 405,0 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 455.

A 8-bromo-(4H-4-isobutil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1C) (0,273 g, 0,674 mmol), ácido 4-pirazolborónico (0,060 g, 0,808 mmol), acetato potásico (0,264 g, 2,69 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (39 mg, 0,03 mmol) se le añadió DMF (10 ml) y agua (1 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación y calor a 105 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 0,023 g (9 %) 455: CL/EM (APCI): m/z 393,1 (M+H).

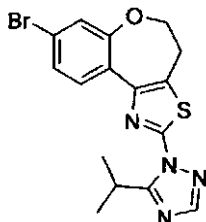
Ejemplo 309 Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 478

Etapa 1: [1-Dimetilamino-met-(E)-ilideno]-isobutiramida



Seguendo el procedimiento para 449, Etapa 3, se hizo reaccionar isobutiramida con DMF-DMA para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): 8,39 (1 H, s), 3,10 (3 H, m), 3,07 (3 H, d, J = 0,67 Hz), 2,68-2,56 (1 H, m), 1,17 (3 H, s), 1,18-1,11 (3H, s).

Etapa 2: 8-Bromo-2-[5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



Seguendo el procedimiento para 449, Etapa 4, se hizo reaccionar (8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-hidrazina con [1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-isobutiramida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CLEM (Método D): T_r = 5,09 min, [M+H]⁺ = 391 y 393. RMN ¹H (CDCl₃): 8,14 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 4,40 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 4,15-4,07 (1 H, m), 3,33 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 1,50 (3 H, s), 1,48 (3 H, s).

Etapla 3: Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **478** en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C): $T_r = 8,56$ min, $[M+H]^+ = 356$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,26 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,17 (1 H, s), 7,99 (1 H, s a), 7,69 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,57 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, s a), 4,39 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,10-4,00 (1 H, m), 3,41 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,42 (3 H, s), 1,41 (3 H, s).

Ejemplo 310 2-(2-carbamoi-6,7-dihidropirido [3,2-b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-5-aminopirazina **480**

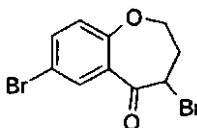
Siguiendo los procedimientos para **454**, se preparó el compuesto **480**. EM: (IEN $^+$) 452,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (d, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,77 (d, $J = 8,3, 5H$), 7,57 (dd, $J = 15,0, 8,5, 4H$), 7,49 (d, $J = 8,3, 2H$), 7,38 (d, $J = 12,1, 4H$), 7,27 (t, $J = 9,9, 3H$), 6,96 (s, 4H), 6,34 (s, 2H), 4,30 (t, $J = 4,6, 3H$), 3,00 (t, $J = 4,4, 3H$)

Ejemplo 311 2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **484**

Una suspensión de 8-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (84 mg, 0,21 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (62 mg, 0,32 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (24 mg, 0,021 mmol) y carbonato sódico (45 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 140 °C durante 25 min en irradiación de microondas. Se añadió más cantidad de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (24 mg, 0,021 mmol) y se continuó calentando durante 30 min a 150 °C. la mezcla de reacción se diluyó acetato de etilo y agua. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na $_2$ SO $_4$), se concentró al vacío y se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (SiO $_2$, gradiente de acetato de etilo del 50 al 75 % en ciclohexano, después acetato de etilo al 60 % en ciclohexano) para proporcionar **484** en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 20%). CLEM (Método C): $T_r = 10,30$ min, $[M+H]^+ = 379$. RMN 1H (DMSO- d_6): 12,98 (1 H, s a), 8,28 (1 H, s a), 8,18 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,16 (1 H, s), 7,99 (1 H, s a), 7,46 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,34 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,38 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,13-4,01 (1 H, m), 3,37 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,43 (3 H, s), 1,41 (3 H, s).

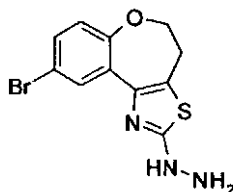
Ejemplo 312 2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **489**

Etapla 1: 4,7-Dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona



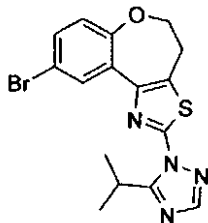
Siguiendo el procedimiento para **449**, Etapa 1, se hizo reaccionar 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona con bromo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (CDCl $_3$): 7,86 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,53 (1 H, dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,94 (1 H, dd, $J = 7,6, 6,7$ Hz), 4,43 (1 H, ddd, $J = 12,7, 5,6, 4,7$ Hz), 4,18 (1 H, ddd, $J = 12,7, 9,7, 4,4$ Hz), 2,97-2,87 (1 H, m), 2,51 (1 H, ddt, $J = 14,7, 7,6, 4,6$ Hz).

Etapla 2: (9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-hidrazina



Siguiendo el procedimiento para **449**, Etapa 2, se hizo reaccionar 4,7-dibromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona con tiosemicarbazida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CLEM (Método E): $T_r = 3,85$ min, $[M+H]^+ = 312$ y 314. RMN 1H (DMSO- d_6): 10,13 (2 H, s a), 9,80 (1 H, s a), 8,49 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz), 6,97 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,29 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,21 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz).

Etapa 3: 9-Bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



5 Siguiendo el procedimiento para **449**, Etapa 4, se hizo reaccionar (9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-hidrazina con [1-dimetilamino-met-(*E*)-ilideno]-isobutiramida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CLEM (Método E): $T_R = 5,22$ min, $[M+H]^+ = 391$ y 393 . RMN 1H (DMSO- d_6): 8,32 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,17 (1 H, s), 7,44 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz), 7,04 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,37 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,01-3,93 (1 H, m), 3,38 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,43 (3 H, s), 1,41 (3 H, s).

Etapa 4: 2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-9-(1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

10 Siguiendo el procedimiento para **484**, Etapa 4, se hizo reaccionar 9-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol para proporcionar **489** en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C): $T_R = 10,17$ min, $[M+H]^+ = 379$. RMN 1H (DMSO- d_6): 12,95 (1 H, s a), 8,42 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,18 (1 H, s), 8,07 (1 H, s a), 7,81 (1 H, s a), 7,51 (1 H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,06 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,36 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,12-4,04 (1 H, m), 3,38 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,47 (3 H, s), 1,46 (3 H, s).

15 Ejemplo 313 Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico **490**

20 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 9-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar **490** en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C): $T_R = 8,44$ min, $[M+H]^+ = 356$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,82 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,17 (1 H, s), 7,91 (1 H, s a), 7,75 (1 H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 7,24 (1 H, s a), 7,09 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,40 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,10-4,02 (1 H, m), 3,39 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 1,43 (3 H, s), 1,41 (3 H, s).

Ejemplo 314 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico **498**

25 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 8-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 2-aminoetanol para proporcionar **498** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método C): $T_R = 8,12$ min, $[M+H]^+ = 400$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,45 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,27 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,17 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,71 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,39 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,10-4,02 (1 H, m), 3,51 (2 H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,41 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,34 (2 H, c, $J = 6,0$ Hz), 1,42 (3 H, s), 1,40 (3 H, s).

30 Ejemplo 315 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico **499**

35 Siguiendo el procedimiento para **414**, Etapa 4, se hizo reaccionar 9-bromo-2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno con 2-aminoetanol para proporcionar **499** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método C): $T_R = 8,02$ min, $[M+H]^+ = 400$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,81 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,35 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,17 (1 H, s), 7,75 (1 H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 7,11 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,71 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,40 (2 H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,11-4,01 (1 H, m), 3,52 (2 H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,40 (2 H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,34 (2 H, c, $J = 6,1$ Hz), 1,44 (3 H, s), 1,42 (3 H, s).

Ejemplo 316 8-(morfolinometanimina)-2-isopropil-2*H*-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **501**

40 Preparado como para **512**, se hizo reaccionar 8-metiltioamida-(2-isopropil-2*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (162 mg, 0,42 mmoles) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, con morfolina (73,3 μ l, 0,84 mmoles, 2 equiv.), ácido acético (48,1 μ l, 0,84 mmoles, 2 equiv.) y metanol (2,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 119,8 mg, rendimiento del 67 % de **501** en forma de un sólido incoloro.

45 Ejemplo 317 2-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-*b*]tieno[2,3-*d*]oxepin-9-il)-5-aminopirazina **503**

Siguiendo los procedimientos para **454**, se preparó el compuesto **503**. EM: (IEN $^+$) 340,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, $J = 1,2$, 1H), 7,89 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,48 (s,

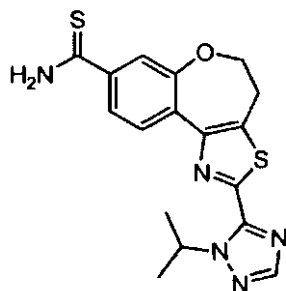
1H), 6,70 (s, 2H), 4,40 (t, J = 4,5, 2H), 3,24 (t, J = 4,6, 2H).

Ejemplo 318 8-(morfolinometanimina)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **511**

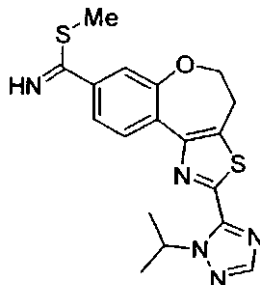
Preparado como para **512**, se hizo reaccionar 8-metiltioamida-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,39 mmoles) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, con acetato de amonio (749,8 mg, 9,73 mmoles, 25 equiv.) y metanol (1,95 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió Na₂CO₃ saturado y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 11,5 mg (rendimiento del 8,3 %) de **511** en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 319 8-(metilformamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno **512**

Se añadieron 8-bromo-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (330 mg, 0,84 mmol) y dimetilformamida desgasificada (4,2 ml) a un vial para microondas CEM. La mezcla se purgó concienzudamente con nitrógeno. Se añadieron en una porción cianuro de cinc (99,0 mg, 0,84 mmol, 1,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (48,7 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.) a la mezcla de reacción e inmediatamente el vial se cerró herméticamente. La reacción se sometió a irradiación de microondas a 60 W durante 15 minutos (T= 175 °C). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se filtró a través de Celite y se lavó con NH₄Cl saturado. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La mezcla en bruto se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar 202 mg (rendimiento del 71,3 %) de 8-ciano-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno en forma de un sólido de color amarillo.



En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se burbujeó sulfuro de hidrógeno a través de una solución de 8-ciano-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (750 mg, 2,22 mmoles) en piridina (10,0 ml) y trietilamina (1,11 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se repartió entre metanol al 5 % en cloruro de metileno y H₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar 8-tioamida-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. El análisis de CLEM mostró una conversión limpia en el producto. El producto se llevó hacia adelante sin purificación adicional (obtenido en forma de un sólido de color amarillo).



A una solución de 8-tioamida-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (820 mg, 2,21 mmoles) en acetona (5,52 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadió yoduro de metilo (0,69 ml, 11,04 mmoles, 5 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis CLEM mostró una conversión limpia en 8-metiltioamida-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. La solución se concentró a sequedad y se usó en bruto en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, monometilamina (2 M en metanol, 0,39 ml, 0,78 mmoles, 2 equiv.) y ácido acético (45 µl, 0,78 mmoles, 2 equiv.) en metanol (1,95 ml). La mezcla se añadió al imidato de tiometilo (150 mg, 0,39 mmoles) y se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener **512**, 32,8 mg (rendimiento del 22,9 %) de un sólido incoloro.

Ejemplo 320 5-(2-carbamoi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-amino-6-etilpiridina **521**

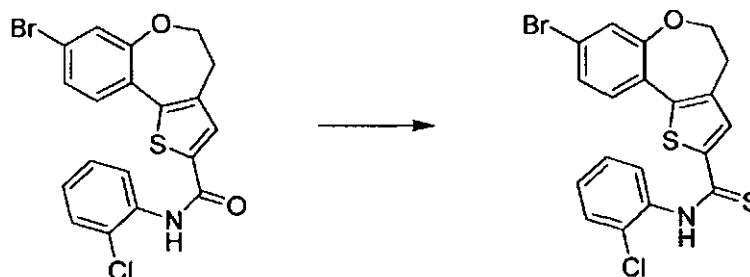
5 Siguiendo los procedimientos para **454**, se preparó el compuesto **521**. EM: (IEN⁺) 367,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, J = 8,3, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4, 2H), 7,40 (d, J = 8,4, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,34 (d, J = 8,4, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,40 (t, J = 4,5, 2H), 3,25 (t, J = 4,5, 2H), 2,73 (c, J = 7,5, 2H), 1,17 (t, J = 7,5, 3H).

Ejemplo 321 3-(9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol **532**

10 Un tubo para microondas cargado con 2-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg; 0,57 mmol), 2,4-dicloroanilina (139 mg; 0,86 mmol), TFA (64 µl; 0,86 mmol) y tolueno (1,5 ml) se calentó en un microondas a 160 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se basificó con DIPEA (0,2 ml), los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por CLEM prep. para dar **532** en forma de un sólido de color amarillo pálido (129 mg; 46 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,14 (t, J = 5,2, 2H), 4,29 (t, J = 5,2, 2H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4 y 2,4, 1H), 7,66 (d, J = 2,4, 1H), 7,71 (d, J = 2,0, 1H), 8,22 (s, 1H). [M+H]⁺: 493

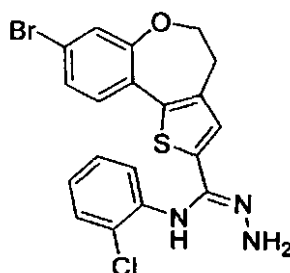
15 **Ejemplo 322** N-(2-aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carboxamida **533**

Etapas 1: Preparación de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida



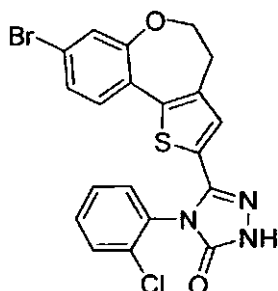
20 Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (10 g, 0,023 mol) en 1,4-dioxano anhidro (400 ml) se trató con reactivo de Lawesson (7,44 g, 0,018 mol) y se calentó a 85 °C durante 4 h. La solución de color naranja se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se lavó con CH₂Cl₂ y después se secó para dar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbithioamida en forma de un sólido de color amarillo (9,41 g, rendimiento 91 %). IEN-EM: 449,9.

Etapas 2: Preparación de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida



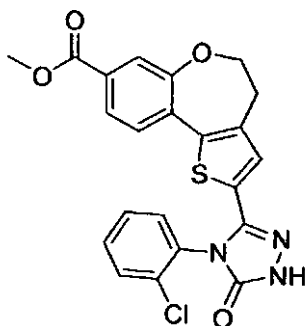
25 Se suspendió (2-cloro-fenil)-metil-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azueno-2-carbotiólico (9 g, 19,96 mmol) en etanol (150 ml), se mezcló con una solución acuosa al 85 % de hidrazina (30 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. En ese momento, se observó que la suspensión se había decolorado. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con etanol, se concentró al vacío para dar 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonamida en forma de un sólido de color
30 amarillo (7,41 g, rendimiento 83 %). IEN-EM: 447,98

Etapa 3: Preparación de 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



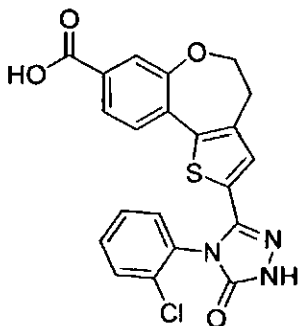
Una solución de 8-bromo-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbohidrazonaimda (200 mg, 0,45 mmol) en THF anhidro (8 ml) se trató con CDI (145 mg, 0,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (195 mg, rendimiento: 92%). IEN-EM: 473,96

Etapa 4: Preparación de 2-(4-(2-clorofenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo



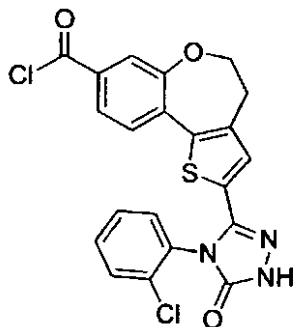
La mezcla de 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (6,5 g, 13,7 mmol), Pd(OAc)₂ (1,54 g, 6,85 mmol), dppf (6,1 g, 11,0 mmol), TEA (3,8 ml) en DMF (30 ml) y MeOH (60 ml) se agitó en una atmósfera de CO (3,44 MPa (30 psi)) a 70 °C durante 2 días. Se filtró y se concentró, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexanos: EtOAc = 2: 1~1: 1) para dar 2-(4-(2-clorofenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (5,83 g, rendimiento 94 %). IEN-EM: 454,2.

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(4-(2-clorofenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico



Se disolvió 2-(4-(2-clorofenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo (5,83 g, 12,8 mmol) en 25 ml de THF y 25 ml de agua y se trató con LiOH (1,35 g, monohidrato). El conjunto se calentó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. La torta de filtro se secó a peso constante al vacío para dar ácido 2-(4-(2-clorofenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico (5,47 g, rendimiento 97 %). IEN-EM: 440,2. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,34 (s, 1H, NH), 7,74-7,42 (m, 7H, ArH), 6,50 (s, 1H, =CH), 4,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 2,98 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH₂).

Etapa 6: Preparación de cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carbonilo



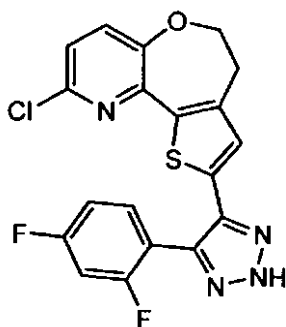
5 Una solución de ácido de 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carboxilato (400 mg, 0,91 mmol) en 20 ml de SOCl_2 se calentó a 80 °C durante 3 h. La concentración dio cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo.

10 A una solución de etan-1,2-diamina (82 mg, 1,36 mmol) y piridina (0,5 ml) en 5 ml de THF se le añadió lentamente cloruro de 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonilo (aprox. 417 mg, aprox. 0,91 mmol) en 20 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 66 mg de **533**, rendimiento aislado: 20%. IEN-EM: 482. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,74 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NH), 7,74-7,47 (m, 7H, ArH), 6,47 (s, 1H, =CH), 4,19 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH_2), 3,40-3,36 (m, 4H, 2 CH_2), 2,98 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH_2), 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2).

15 Ejemplo 323 3-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol **366**

20 A una solución que contenía 3-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol (0,030 g, 0,072 mmol), cianuro de cinc (16,9 mg, 0,144 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,16 mg, 0,00360 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml, 12,9 mmol) se evacuó y después se cargó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 200 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con Na_4Cl sat. y después se extrajo con EtOAc (3 x). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hex) (eluido con EtOAc al 50 %) para dar **366** (rendimiento del 60 %). EM: (IEN $^+$) = 408,0

Ejemplo 324 4-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3,4-triazol **367**



25 A una solución que contenía 4-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-triazol (0,085 g, 0,20 mmol), cianuro de cinc (47,9 mg, 0,408 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11,8 mg, 0,0102 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,83 ml, 36,6 mmol) se evacuó y después se cargó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 200 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con Na_4Cl sat. y después se extrajo con EtOAc (3 x). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hex) para dar **367** (rendimiento del 84 %). EM: (IEN $^+$) = 408,2

30 Ejemplo 325 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-ciano-6,7-dihidropirido [3,2-b]tieno [2,3-d] oxepin)-9-carboxamida **378**

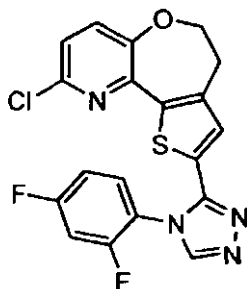
Siguiendo el procedimiento para **366**, se hicieron reaccionar el compuesto **362**, cianuro de cinc y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en N,N-dimetilformamida para dar **378**. Rendimiento 38 %, EM. (IEN $^+$) = 433,2

Ejemplo 326 4-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-triazol **379**

A una solución **367** (70,0 mg, 0,172 mmol) en dimetilsulfóxido (0,439 ml, 6,18 mmol) y tratada con una solución de carbonato potásico (65,5 mg, 0,474 mmol) en agua (0,433 ml, 24,0 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0,540 ml, 7,04 mmol). La reacción se completó según CLEM a los 15 min. Se añadió bisulfito sódico saturado (0,894 g, 8,59 mmol) y la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar **C** en bruto que se sometió a HPLC de fase inversa para dar **379** (rendimiento del 27 %). EM: (IEN⁺) = 426,1

Ejemplo 327 3-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol **392**

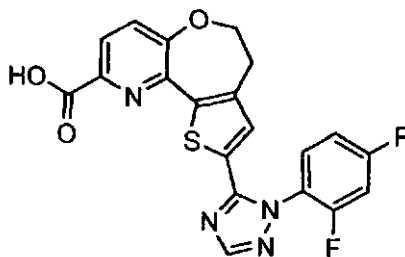
Siguiendo el procedimiento para preparar **379**, el compuesto **393**, peróxido de hidrógeno, carbonato potásico en agua y DMSO se hicieron reaccionar para dar **392**. Rendimiento 38 %, EM: (IEN⁺) = 426,2

Ejemplo 328 3-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol **393**

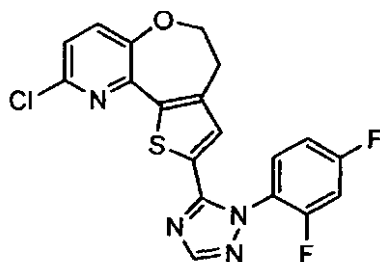
Siguiendo el procedimiento para dar **366**, 4-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-triazol, 3-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol, cianuro de cinc y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en N,N-dimetilformamida se hicieron reaccionar para dar **393**. Rendimiento 80%, EM: (IEN⁺) = 408,0

Ejemplo 329 5-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol **432**

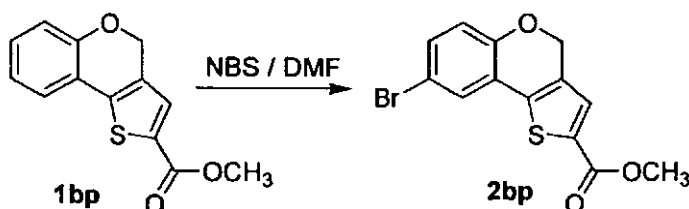
Siguiendo el procedimiento para preparar **379**, el compuesto **366**, peróxido de hidrógeno, carbonato potásico en agua y DMSO se hicieron reaccionar para dar **432**. Rendimiento 38 %, EM: (IEN⁺) = 426,1

Ejemplo 330 (9-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona **433**

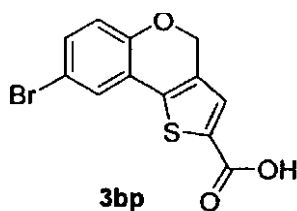
Se disolvieron 5-(2-carboxi-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,052 g, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,904 ml, 0,0117 mol) y se trataron secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,127 ml, 0,732 mmol), 1-metil-piperazina (0,0541 ml, 0,488 mmol), después hexafluorofosfato de (N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU, 0,0556 g, 0,146 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se sometió a purificación por HPLC para dar **433** (rendimiento del 32 %). EM: (IEN⁺) = 509,3

Ejemplo 331 5-(2-(2-metilpirid-3-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol **474**

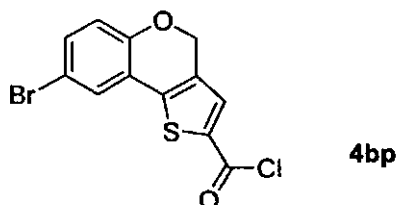
Se disolvió 5-(2-(cloro)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (50 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua, con acetato potásico (39,9 mg, 0,406 mmol). La solución se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 5 min. se añadió ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (21,4 mg, 0,156 mmol), después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios. 140 °C durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron purificaron por HPLC de fase inversa para dar **474** (rendimiento del 70 %). EM: (IEN⁺) = 474,0

Ejemplo 2bp 8-Bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato de metilo **2bp**

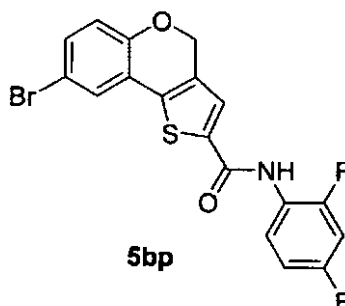
A una solución de 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato de metilo **1bp** (Sigma Aldrich, Reg. CAS 126522-01-8; Sekhar et al (1989) Sulfur Letters 9(6):271-7; 2,00 g, 8,12 mmol, 1 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (31 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,91 g, 10,7 mmol, 1,32 equiv.) a 24 °C durante 5 min, como en el Procedimiento general A. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido de color castaño resultante se secó al aire para producir **2bp** (2,77 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), 5: 7,52 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

Ejemplo 3bp Ácido 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico **3bp**

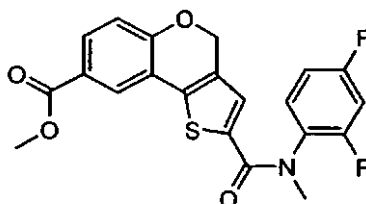
A una suspensión de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato de metilo **2** (2,64 g, 8,12 mmol, 1 equiv.) en 4:1 de tetrahidrofurano/agua (80 ml) se le añadió hidróxido potásico acuoso (24 ml, 24 mmol, 3,0 equiv, solución 1,0 M en agua) a 24 °C. Después de 15 h, el tetrahidrofurano se retiró al vacío (<20 mm Hg). La suspensión acuosa resultante se diluyó con agua hasta que se disolvieron todos los sólidos. A la solución resultante se le añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que la solución alcanzó pH = 1. Los sólidos resultante se recogieron por filtración y se secaron al vacío (<1 mm Hg) para proporcionar **3bp** en forma de un sólido de color amarillo (2,36 g, 93%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), 6: 13,28 (s a, 1 H), 7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 5,30 (s, 3 H),

Ejemplo 4bp cloruro de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo **4bp**

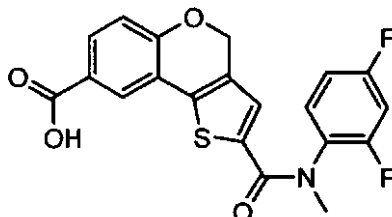
5 A una suspensión de ácido 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico **3bp** (1,50 g, 4,82 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (45 ml) a 24 °C se le añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (3,1 ml, 6,3 mmol, 1,3 equiv, 2,0 M en diclorometano) y N,N-dimetilformamida (56 µl, 0,72 mmol, 0,15 equiv.), como en el Procedimiento general B. Después de 2 h, la solución de color amarillo claro se concentró al vacío (~20 mm Hg) para proporcionar **4bp**.

Ejemplo 5bp 8-Bromo-N-(2,4-difluorofenil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **5bp**

10 Se hizo reaccionar cloruro de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo **4bp** con 2,4-difluoroanilina para dar **5bp**, como en el Procedimiento general B-bp.

Ejemplo 6bp (R)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **105bp**

15 Una solución de 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** (3,0 g, 6,9 mmol), acetato de paladio (II) (1,5 g, 6,9 mmol), dppe (7,6 g, 13,8 mmol) y trietilamina (1,38 g, 13,8 mmol) en N-dimetilformamida (50 ml) y metanol (50 ml) se agitó a 70 °C durante 48 h en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo de color negro resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 1,2 g de 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxilato de metilo. CLEM (ESI) m/z: 416.



20 Una solución de 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxilato de metilo, hidróxido sódico (115 mg, 2,9 mmol) en etanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado y los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre

sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico (1,0 g). CLEM (ESI) m/z: 402.

Una solución de ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico (0,100 g, 0,250 mmol), (R)-3-hidroxipiperidina (50,5 mg, 0,500 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (114 mg, 0,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (39 mg, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución resultante se lavó con agua. El material orgánico recogido se concentró. La purificación por cromatografía preparativa de capa fina (3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) proporcionó **105bp** (50 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,70 - 3,9 (s a, 1H), 3,26 - 3,5 (s a, 5H), 1,75-1,94 (m, 2H), 1,46-1,68 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z: 485,0

Ejemplo 7bp N2-(2,4-difluorofenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida **109bp**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y el Procedimiento general C, se acoplaron ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico y *N1,N1*-dimetil-1,2-etanodiamina para dar **109bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s a, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,88 (m, 2 H), 6,78 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,27 (m, 2 H), 2,84 (s, 6 H), CLEM (ESI) m/z: 472,2

Ejemplo 8bp (S)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **110bp**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y el Procedimiento general C, se acoplaron ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico y (5)-3-hidroxipiperidina para dar **110bp**. CLEM (ESI) m/z: 485,0

Ejemplo 9bp N2-(2,4-difluorofenil)-N2,N8,N8-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida **111bp**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y el Procedimiento general C, se acoplaron 2-((2,4-difluorofenil)ácido (metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico y dimetilamina para dar **111bp**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 - 7,31 (m, 3H) 6,82-7,00 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 3,33 (m, 3 H), 2,94-3,13 (m, 6 H), CLEM (ESI) m/z: 429,1.

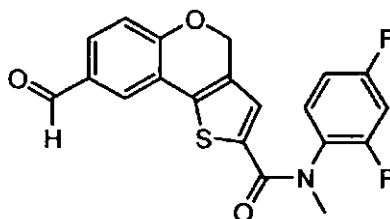
Ejemplo 10bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **112bp**

Una solución de 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** (250 mg, 0,57 mmol), 1-metil-4-(4-piperidinil)piperazina (157 mg, 0,86 mmol), *tert*-butóxido sódico (82 mg, 0,86 mmol), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio (0) (25 mg, 0,3 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (1,14 mmol, 2,00 equiv.) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de gel sílice y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida, seguido de HPLC proporcionó **112bp** (100 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (m, 1 H), 6,90-6,93 (m, 2 H), 6,78-6,88 (m, 3 H), 6,63 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,51-3,57 (m, 2 H), 3,40-3,56 (m, 8 H), 3,32 (s, 3 H), 2,71-2,85 (m, 6 H), 2,12-2,16 (m, 2 H), 1,96-2,01 (m, 2 H), CLEM (ESI) m/z: 539,3.

Ejemplo 11bp N-(2,4-difluorofenil)-8-(2-(dimetilamino)etilamino)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **113bp**

Siguiendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general C, se hicieron reaccionar 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y *N1,N1*-dimetil-1,2-etanodiamina para dar **113bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,22 (m, 1 H), 6,87-6,92 (m, 2 H), 6,67-6,74 (m, 2 H), 6,47-6,54 (m, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 3,31-3,39 (m, 5 H), 2,86 (s, 6 H), CLEM (ESI) m/z: 444,0

Ejemplo 12bp (R)-N-(2,4-difluorofenil)-8-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **115bp**



A la solución de 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida (1,0 g, 2,3 mmol) en

tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (2,2 ml, 5,5 mmol, 2,5 M en hexano) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Después, la solución se calentó a -60 °C. Después de 3 h, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (1 ml, 10 %) a la mezcla de reacción y la solución resultante se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir un aldehído en bruto, *N*-(2,4-difluorofenil)-8-formil-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida (800 mg), CLEM (ESI) *m/z*: 386.

Una solución de aldehído en bruto, *N*-(2,4-difluorofenil)-8-formil-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida (0,20 g, 0,52 mmol), (3*R*)-hidroxipirrolidina (1,04 mmol) y ácido acético (37,4 mg, 0,62 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se agitó durante 3 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,50 g, 2,3 mmol), la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación secuencial por cromatografía preparativa de capa fina y HPLC proporcionó **115bp** (25 mg). RMN ¹H (* indica picos de rotámeros menores, 400 MHz, CDCl₃), δ: 7,71* (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,31 - 7,38* (m, 3 H), 7,11-7,19 (m, 3 H), 6,84-6,93 (m, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 4,52 (m, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 3,44* (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H). CLEM (ESI) *m/z*: 457,2.

Ejemplo 13bp *N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-8-(morfolinometil)-4H-tieno [3,2-*c*] cromeno-2-carboxamida **116bp**

Siguiendo los Ejemplos 25 y 70 y el Procedimiento general E, la aminación reductora de *N*-(2,4-difluorofenil)-8-formil-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida y morfolina dieron **116bp**. RMN ¹H (* indica picos de rotámeros menores, 400 MHz, CDCl₃), δ: 7,69* (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,31 - 7,39* (m, 3 H), 7,12-7,23 (m, 3 H), 6,99 - 7,05* (m, 2 H), 6,88-6,93 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,23* (m, 4 H), 3,82 (m, 4 H), 3,67* (m, 4 H), 3,48* (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,00 (m, 4 H), CLEM (ESI) *m/z*: 458,2.

Ejemplo 14bp *N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **117bp**

Siguiendo los Ejemplos 25 y 70 y el Procedimiento general E, la aminación reductora de *N*-(2,4-difluorofenil)-8-formil-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida y pirrolidina dio **117bp**. RMN ¹H (* indica picos de rotámeros menores, 400 MHz, CDCl₃), δ: 7,65* (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,28 - 7,30* (m, 3 H), 7,04-7,24 (m, 3 H), 6,89 - 6,96* (m, 3 H), 6,80-6,87 (m, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,40* (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,62* (m, 4 H), 1,96 (m, 4 H), CLEM (IEN) *m/z*: 441,2

Ejemplo 15bp *N*-(2,4-difluorofenil)-8-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **118bp**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y el Procedimiento general C, se acoplaron ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-8-carboxílico y 4-hidroxipiperidina para dar **118bp**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7,68 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,21-7,25 (m, 3 H), 6,93 (m, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,65 (m, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,36 (m, 2 H), CLEM (ESI) *m/z*: 485,1

Ejemplo 16bp *N*2-(2,4-difluorofenil)-*N*2-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2,8-dicarboxamida **119bp**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y el Procedimiento general C, se acoplaron ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-8-carboxílico y cloruro de amonio para dar **119bp**. CLEM (ESI) *m/z*: 401,1

Ejemplo 17bp 8-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **120bp**

Siguiendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general D, se hicieron reaccionar 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **160bp** y 1-acetilpiperazina para dar **120bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (m, 1 H), 6,82-6,93 (m, 5 H), 5,99 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), CLEM (ESI) *m/z*: 484,1

Ejemplo 18bp 8-acetamido-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **121bp**

Siguiendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general D, se hicieron reaccionar 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **160bp** y acetamida para dar **121bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,84 - 7,31 (m, 6 H), 6,76 (s, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), CLEM (ESI) *m/z*: 414,9

Ejemplo 19bp *N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **127bp**

Siguiendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general D, se hicieron reaccionar 8-bromo-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-4H-tieno[3,2-*c*]cromeno-2-carboxamida **160bp** y 4-(piperidinil)morfolina para dar **127bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 6,84-6,93 (m, 3 H), 6,74 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,00 (m, 4 H), 3,63-3,68 (m, 3 H), 3,29-3,50 (m, 5 H), 3,18 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,21 (m, 2 H), CLEM (ESI) *m/z*: 526,1

Ejemplo 20bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **128bp**

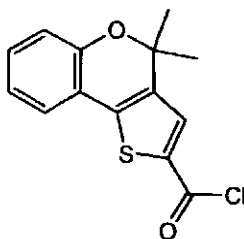
Seguendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general D, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y N-metilpiperazina para dar **128bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,75-6,82 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,69 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 456,2.

Ejemplo 21bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-morfolino-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **129bp**

Seguendo el Ejemplo 70 y el Procedimiento general D, se hicieron reaccionar 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y morfolina para dar **129bp**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27 (m, 1 H), 7,11-7,14 (m, 2 H), 6,90-6,98 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,32 (m, 2 H), CLEM (ESI) m/z: 442,9

Ejemplo 22bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **136bp**

Seguendo el procedimiento de los Ejemplos 25 y 70 y el Procedimiento general E, se acoplaron ácido 2-((2,4-difluorofenil)(metil)carbamoil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-8-carboxílico y 1-metilpiperazina para dar **136bp**.

Ejemplo 23bp N-(2-clorofenil)-N,4,4-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **140bp**

A una solución de 2,4-difluoroanilina (0,03936 g, 0,2750 mmol) en 1,2 M de piridina en cloruro de metileno (0,8333 ml) se le añadió una cantidad catalítica de DMAP, seguido de la adición de cloruro de 4,4-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (70,2 mg, 0,250 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ con control de CL/EM. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 38 mg de **140bp**. Rendimiento = 40% del teórico. EM: (IEN⁺) = 386

Ejemplo 24bp N-(2-clorofenil)-N,4,4-trimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **141bp**

A una solución de 2-cloro-N-metilanilina (32,10 µl, 0,2750 mmol) en 1,2 M de piridina en cloruro de metileno (0,8333 ml) se le añadió un poco de DMAP, seguido de la adición de cloruro de 4,4-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (70,2 mg, 0,250 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ con control de CL/EM. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 30 mg de **141bp**. Rendimiento = 31% del teórico. EM: (IEN⁺) = 385

Ejemplo 25bp N-(2-clorofenil)-6,8-difluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **142bp**

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 70 y el Procedimiento general B, se preparó **142bp** a partir de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico y 2-cloro-N-metilanilina. EM: (IEN⁺) = 392,1

Ejemplo 26bp N2-(2,4-difluorofenil)-N2,N8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2,8-dicarboxamida **152bp**

En un recipiente de reacción para microondas cargado con 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** (0,100 g, 0,229 mmol, 1 equiv.), metilamina (0,34 ml, 0,68 mmol, 3,0 equiv, 2,0 M en tetrahidrofurano), molibdenohexacarbonilo (60,5 mg, 0,229 mmol, 1,00 equiv.) y trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfina)bencil]dipaladio (II) (0,15 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) a 24 °C se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (15,4 µl, 0,103 mmol, 0,450 equiv.), siguiendo los procedimientos de Wannberg et al (2003) J. Org. Chem. 68:5750-5753. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min y se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (95:5 diclorometano/metanol) proporcionó **152bp** (58 mg, 61%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ: 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,84 (s a, 1 H), 6,08 (s a, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 415,2

Ejemplo 27bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **153bp**

5 Siguiendo el Ejemplo 62, 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y 1-metilpiperidina dieron **153bp**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 6,95-6,98 (m,

2H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,65 (s a, 4 H), 3,38 (s, 3 H), 2,42 (s a, 4 H), 2,33 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 484,2.

Ejemplo 28bp (S)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **154bp**

10 Siguiendo el Ejemplo 62, 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y S-3-hidroxipirrolidina dieron **154bp**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,20-3,61 (m, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 1,90 (m, 1 H), 1,79 (m, 1H).

Ejemplo 29bp (R)-N-(2,4-difluorofenil)-8-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **155bp**

15 Siguiendo el Ejemplo 62, 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y R-3-hidroxipirrolidina dieron **155bp**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,20-3,61 (m, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 1,90 (m, 1 H), 1,79 (m, 1H). CLEM (ESI) m/z: 471,2.

Ejemplo 30bp N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-8-(morfolin-4-carbonil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **158bp**

20 Siguiendo el Ejemplo 62, 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** y morfolina dieron **158bp**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,23-7,30 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 3,48 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 471,0.

Ejemplo 31bp N-(2,4-difluorofenil)-8-(hidroximetil)-N-metil-4H-tieno [3,2-c]cromeno-2-carboxamida **159bp**

25 A una solución de 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** (19,6 mg, 0,0449 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota n-butilitio (54 µl, 0,14 mmol, 3,0 equiv, 2,5 M en hexanos). Después de 15 min, se añadió N,N-dimetilformamida (35 µl, 0,45 mmol, 10 equiv.). Después de 40 min, la mezcla de reacción se calentó a 24 °C durante 50 min. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el aldehído correspondiente, N-(2,4-difluorofenil)-8-formil-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida. CLEM (ESI) m/z: 386.

30 A una solución enfriada con hielo de N-(2,4-difluorofenil)-8-formil-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida en etanol (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,3 mmol, 6 equiv.). Después de 3 h, el exceso de borohidruro sódico se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml). El etanol se retiró al vacío y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (3:2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó **159bp** (5,2 mg, 30%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,86-6,93 (m, 4 H), 5,25 (s, 2 H), 4,55 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 388,1.

Ejemplo 32bp 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp**

40 A una solución de cloruro de 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo en bruto **4** (~4,82 mmol), N-metil-2,4-difluoroanilina (1,03 g, 7,23 mmol, 1,50 equiv.) y trietilamina (3,36 ml, 24,1 mmol, 5,00 equiv.) en diclorometano (46 ml) se le añadió N,N-dimetil-4-aminopiridina (118 mg, 0,964 mmol, 0,200 equiv.) a 24 °C. La mezcla de reacción se volvió una suspensión de color naranja/amarillo a los 5 min de la adición de N,N-dimetil-4-aminopiridina. Después de 22 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y la solución resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (5:2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó **160bp** en forma de un sólido de color amarillo (1,59 g, 76%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,6, 2,4, 1 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 436.

50 Alternativamente, pudo prepararse **160bp** por metilación de 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **5** con yoduro de metilo e hidruro sódico.

Ejemplo 33bp 8-ciano-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **161bp**

Una solución de 8-bromo-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **160bp** (33,7 mg, 0,0772

mmol, 1 equiv.) y cianuro de cobre (22 mg, 0,24 mmol, 3,2 equiv.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 250 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con 9:1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio/hidróxido de amonio (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml, El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (11:4 / hexanos: acetato de etilo) proporcionó **161bp** en forma de un sólido de color blanco (23,4 mg, 79%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,42 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 6,99 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H), CLEM (ESI) m/z: 383,1

Ejemplo 34bp N-(2-bromofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **162bp**

En un vial de reacción cargado con cloruro de 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (0,05 g, 0,2 mmol) y 2-bromo-N-metilanilina (0,044 g, 0,24 mmol) se añadió una cantidad catalítica de DMAP. piridina en cloruro de metileno (1,2 M, 0,66 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con control de CL/EM. La reacción se concentró en un par de horas. Después de tratamiento acuoso, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DMF a 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **162bp**. Rendimiento = 24% del teórico. EM: (IEN⁺) = 419,5

Ejemplo 35bp N-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **163bp**

En un vial de reacción cargado con cloruro de 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (0,120 g, 0,447 mmol) y 2,4-difluoroanilina (0,0959 g, 0,670 mmol) se añadió una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de metileno (1,2 M, 1,49 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente con control de CL/EM. La reacción se concentró en un par de horas. Después de tratamiento acuoso, la reacción se concentró al vacío, se recogió en DMF a una concentración de 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **163bp**. Rendimiento = 31% del teórico. EM: (IEN⁺) = 376,4

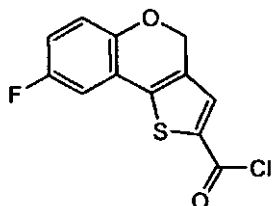
Ejemplo 36bp N-(2,4-diclorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **164bp**

Siguiendo el Ejemplo 75, cloruro de 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo y 2,4-dicloro-N-metilanilina dieron **164bp**. EM: (IEN⁺) = 408,0

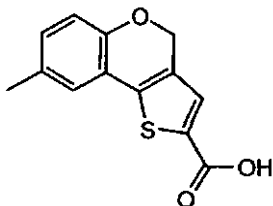
Ejemplo 37bp N-(2-clorofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **165bp**

En un vial de reacción cargado con cloruro de 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (0,05 g, 0,2 mmol) y 2-cloro-N-metilanilina (0,034 g, 0,24 mmol) se añadió una cantidad catalítica de DMAP. piridina en cloruro de metileno (1,2 M, 0,66 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con control de CL/EM. La reacción se concentró en un par de horas. Después de tratamiento acuoso, la reacción se concentró al vacío, se recogió en DMF a 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **165bp**. Rendimiento = 28% del teórico. EM: (IEN⁺) = 374,8

Ejemplo 38bp N-(2-cloro-5-cianofenil)-8-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **166bp**



En un vial de reacción cargado con cloruro de 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbonilo (0,08 g, 0,3 mmol) y 3-cloro-2-aminobenzonitrilo (0,054 g, 0,36 mmol) se añadió una cantidad catalítica de DMAP. piridina en cloruro de metileno (1,2 M, 1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con control de CL/EM. La reacción se concentró en un par de horas. Después de tratamiento acuoso, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en DMF y se trató con hidruro sódico (0,03 g, 1 mmol) durante varios minutos a temperatura ambiente. A esto le siguió la adición de cloruro de metilo (0,06 g, 0,4 mmol) 100 mg/ml. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, después se concentró al vacío y después del segundo tratamiento acuoso, se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **166bp**. Rendimiento = 32% del teórico. EM: (IEN⁺) = 385,8

Ejemplo 39bp N-(2,4-difluorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **167bp**

Se convirtió ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico en el cloruro de ácido como en el Ejemplo 3, después se trató con *N*-metil-2,4-difluoroanilina (1,5 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) en diclorometano y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,2 equiv.) a 24 °C. Después de aproximadamente 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, la solución resultante lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (5:2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó **167bp**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 4 H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), CLEM (ESI) *m/z*: 372,1.

Ejemplo 40bp N-(2-clorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **168bp**

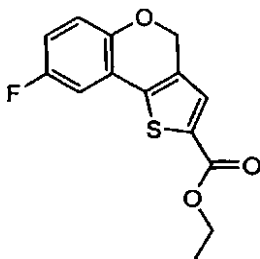
Se convirtió ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico en el cloruro de ácido como en el Ejemplo 3, después se trató con *N*-metil-2-cloroanilina (1,5 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) en diclorometano y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,2 equiv.) a 24 °C. Después de aproximadamente 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, la solución resultante lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (5:2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó **168bp**. ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,35-7,41 (m, 3 H), 6,97 (s, 1 H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), CLEM (ESI) *m/z*: 370,1

Ejemplo 41bp N-(2-fluorofenil)-N,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **169bp**

Se convirtió ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico en el cloruro de ácido como en el Ejemplo 3, después se trató con *N*-metil-2-fluoroanilina (1,5 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) en diclorometano y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,2 equiv.) a 24 °C. Después de aproximadamente 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, la solución resultante lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (5:2 / hexanos/acetato de etilo) proporcionó **169bp**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), CLEM (ESI) *m/z*: 354,1

Ejemplo 42bp (8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromen-2-il)(morfolino)metanona **170bp**

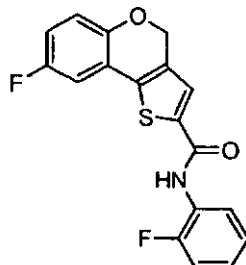
A una solución enfriada (hielo/H₂O) de morfolina en DCE se le añadieron lentamente gota a gota 2 equiv. de cloruro de dimetilaluminio. Esta reacción se agitó durante más de 30 minutos hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación, la reacción se enfrió de nuevo (hielo/H₂O) y se añadió en forma de una sola porción 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato. Se dejó que la reacción se equilibrara a temperatura ambiente y se supervisó por CL/EM. La reacción completada se detuvo con una solución acuosa de Na, K-tartrato (20 % p/p). Esta mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con una solución salina y se secó (MgSO₄). El material orgánico secado se concentró al vacío para dar un residuo. Este residuo no era soluble en DMF y se recogió **170bp** en forma de un sólido de color blanco por filtración al vacío, Rendimiento = 40% del teórico. EM: (IEN⁺) = 320,5

Ejemplo 43bp 8-fluoro-N-metil-N-(piridin-2-il)-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **171bp**

A una solución enfriada (hielo/H₂O) de 2-fluoroanilina en DCE se le añadieron lentamente gota a gota 2 equiv. de cloruro de dimetilaluminio. Después, la reacción se agitó durante más de 30 minutos hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación, la reacción se enfrió de nuevo (hielo/H₂O) y se añadió en forma de una sola porción 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxilato de etilo. Se dejó que la reacción se equilibrara a temperatura ambiente y se supervisó por CL/EM. La reacción se detuvo con una solución acuosa de Na, K-tartrato (20 % p/p). Esta mezcla se

extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con una solución salina y se secó (MgSO₄). El material orgánico secado se concentró al vacío para dar un residuo. Este residuo se recogió en una cantidad mínima de DMF y se filtró y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar 98 mg de **171bp** en forma de la sal TFA. Rendimiento = 40% del teórico. EM: (IEN⁺) = 341,4

5 Ejemplo 44bp 8-fluoro-N-(2-fluorofenil)-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **172bp**

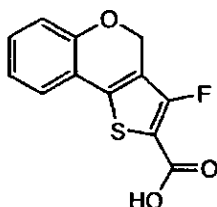


10 Se recogió N-(2-fluororofenil)-7-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida (0,200 g, 0,582 mmol) en diclorometano (DCM) y se puso en una atmósfera de nitrógeno (N₂). Se añadió carbonato de cesio en forma de un sólido y se agitó en una solución durante varios minutos. Esta solución se enfrió (hielo/H₂O) y se añadió lentamente gota a gota yoduro de metilo (MeI). El baño de refrigeración se retiró inmediatamente y la reacción se supervisó por CL/EM para la pérdida de material de partida. La reacción completada se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua x 2, seguido de solución salina x 1 y después se secó (MgSO₄). La fase orgánica secada se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en DMF a una concentración de 100 mg/ml y se purificó por HPLC-FI preparativa para dar **172bp**. EM: Rendimiento = 25% del teórico. (IEN⁺) = 358,4

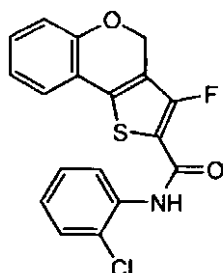
15 Ejemplo 45bzOH N-(2-clorofenil)-4-hidroxi-N-metil-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d] oxepin-2-carboxamida **191bzOH**

se añadió borohidruro sódico (8 mg, 0,2 mmol) a una solución de N-(2-clorofenil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **193bzO** (38 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió en 4 ml de agua y se extrajo con 3 ml de acetato de etilo. La acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando de fase normal usando una fase móvil de diclorometano/acetato de tilo (gradiente de acetato de etilo del 0-20 %) para producir **191bzOH** (0,022 g, 57%). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 386,1

Ejemplo 46bp N-(2-clorofenil)-3-fluoro-N-metil-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida **192bp**



25 A ácido 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico (1,65 g, 7,10 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1,5 M de terc-butillitio en pentano (15 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenesulfonamida (7,2 g, 23 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con la adición de HCl 1 M para producir un pH de 3. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido 3-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico, que contenía menos del 40 % de ácido 4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,0 g). EM (Q1) 249 (M)⁺



A ácido 3-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxílico (1,0 g, >60 % de pureza) en CH₂Cl₂ (17 ml) se le añadió cloruro

de tionilo (0,6 ml) seguido de unas pocas gotas de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante varias horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. Al residuo se le añadió CH_2Cl_2 (50 ml), 2-clorofenilina (1,1 ml) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. A continuación, piridina (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la reacción se concentró al vacío y se purificó parcialmente por cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar N-(2-clorofenil)-3-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida junto con un subproducto no identificado. EM (Q1) 360 (M)⁺

A N-(2-clorofenil)-3-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carboxamida en DMF se le añadió hidruro sódico (0,16 g) y después yoduro de metilo (0,37 ml). La solución resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La reacción se detuvo vertiéndola en agua enfriada con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentró al vacío. Después de una purificación parcial por cromatografía de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), el producto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar **192bp** (18 mg). EM (Q1) 374 (M)⁺

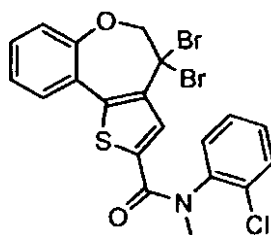
Ejemplo 47bzO N-(2-clorofenil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida **193bzO**

Se calentaron N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo [b] tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida, N-bromosuccinimida (157 mg, 0,88 mmol) y peróxido de benzoílo (2 mg, 0,008 mmol) a 90 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró. el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre 10 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal usando una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (gradiente de acetato de etilo al 0-20 %) para producir 0,16 g de 4,4-dibromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (76 %). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 525,9.

Una mezcla de 4,4-dibromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,16 g, 0,3 mmol) y acetato de plata (0,15 g, 0,9 mmol) en tolueno se calentó a 60 °C durante 14 horas. L mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol y se añadió 1 ml 0,5 % hidróxido sódico acuoso. La mezcla se agitó durante 10 min y se neutralizó mediante la adición de cloruro sódico acuoso 1 N. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna usando de fase normal usando una fase móvil de diclorometano/acetato de tilo (gradiente de acetato de etilo del 0-20 %) para producir **193bzOH** (0,064 g, 42%). EM: (IEN⁺) MH⁺ = 384,1

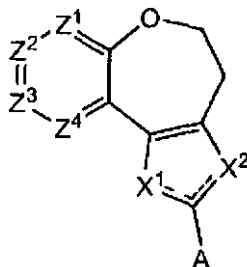
La descripción anterior se considera como meramente ilustrativa de los principios de la invención. Además, puesto que serán evidentes numerosas modificaciones y cambios para el experto en la materia, la invención no se limita a los ejemplos exactos mostrados como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, puede considerarse que todas las modificaciones adecuadas entran dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones siguientes.

Las palabras "comprende," "que comprende," "incluye", "que incluye" e "incluyen" cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones están previstas para especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas citados, pero no impiden la presencia o la adición de uno o más características, números enteros, componentes, etapas o grupos adicionales de los mismos.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula I:

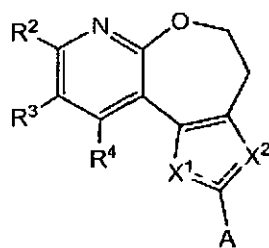
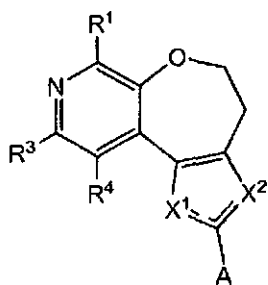
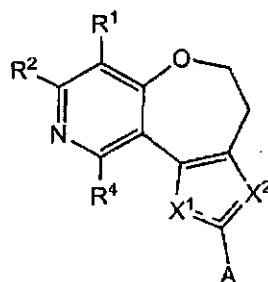
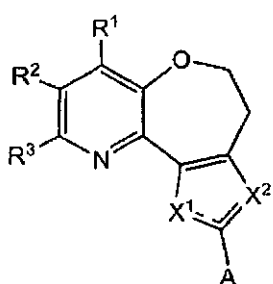


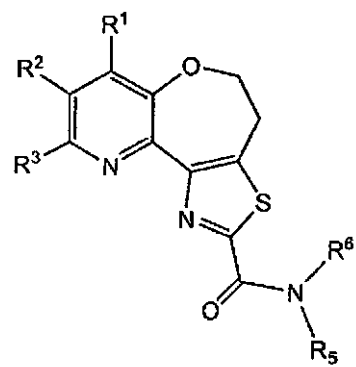
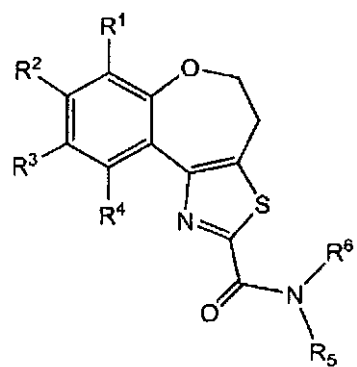
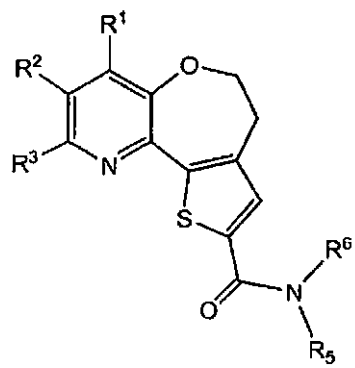
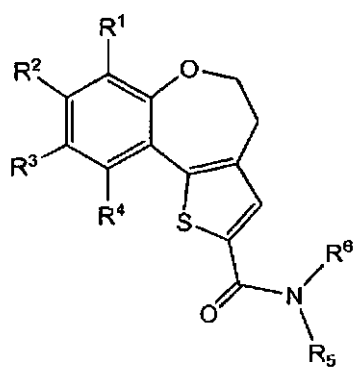
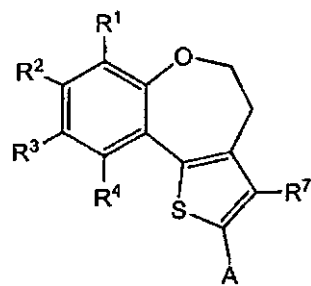
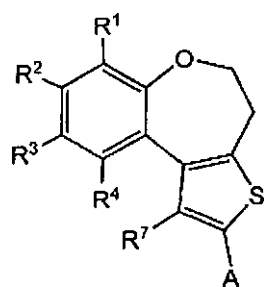
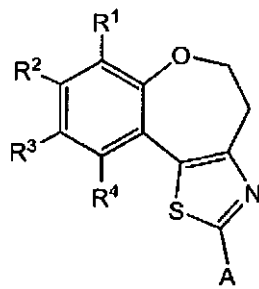
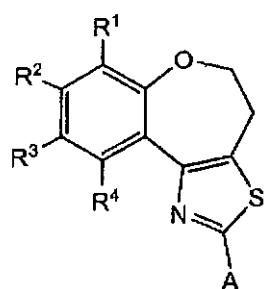
y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Z^1 es CR^1 o N;
 Z^2 es CR^2 o N;
 Z^3 es CR^3 o N;
 Z^4 es CR^4 o N;
 donde (i) X^1 es N y X^2 es S, (ii) X^1 es S y X^2 es N, (iii) X^1 es CR^7 y X^2 es S o (iv) X^1 es S y X^2 es CR^7 ;
 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C≡CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, heteroarilo, fenilo y alquileo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;
 20 A se selecciona entre -C(O)NR⁵R⁶, heterociclilo C₂-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ donde el heterociclilo C₂-C₂₀ y el heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CN, alquilo C₁-C₁₂, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, triazolilmetilo, bencilo y fenilo, donde el alquilo, alquileo, bencilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)carboxamida, -CH₂(1H-1,2,4-triazol-5-ilo), 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo;
 30 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
 R⁶ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C≡CR¹³, -CH=CHR¹³ y -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo o S-dioxotiomorfolin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
 R⁷ se selecciona entre H y F;
 45 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alquileo C₁-C₁₂-heterociclilo C₂-C₂₀, alquileo C₁-C₁₂-arilo C₆-C₂₀, alquileo C₂-C₈, alquileo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀, en donde alquilo C₁-C₁₂, alquileo C₂-C₈, alquileo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 2-oxopirrolidin-1-ilo, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
 50 o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃,

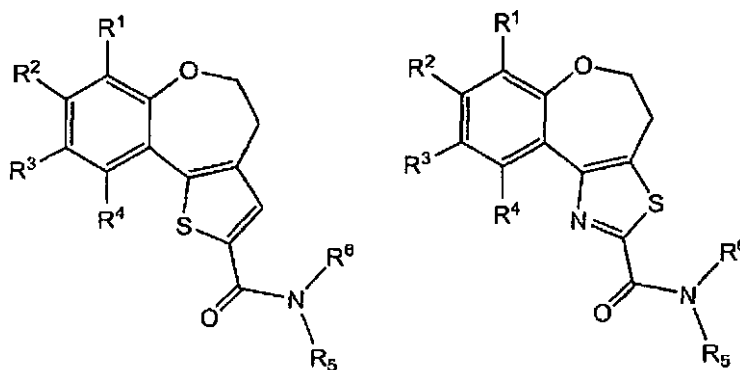
-NHS(O)₂CH₃, -OH, oxo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃; y
R¹³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂,
-CON(CH₃)₂, -NO₂ y -S(O)₂CH₃.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X¹ es N y X² es S.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X¹ es S y X² es CR⁷.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre las estructuras:





5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre las estructuras:



donde R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H; y

- 5 R^2 se selecciona entre F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CH₂OR¹⁰, -CH₂R¹⁰, -CH₂NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C≡CR¹⁰, -CH=CHR¹⁰, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y fenilo, donde el heterociclilo, heteroarilo y fenilo están
- 10 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo y donde el alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más F.

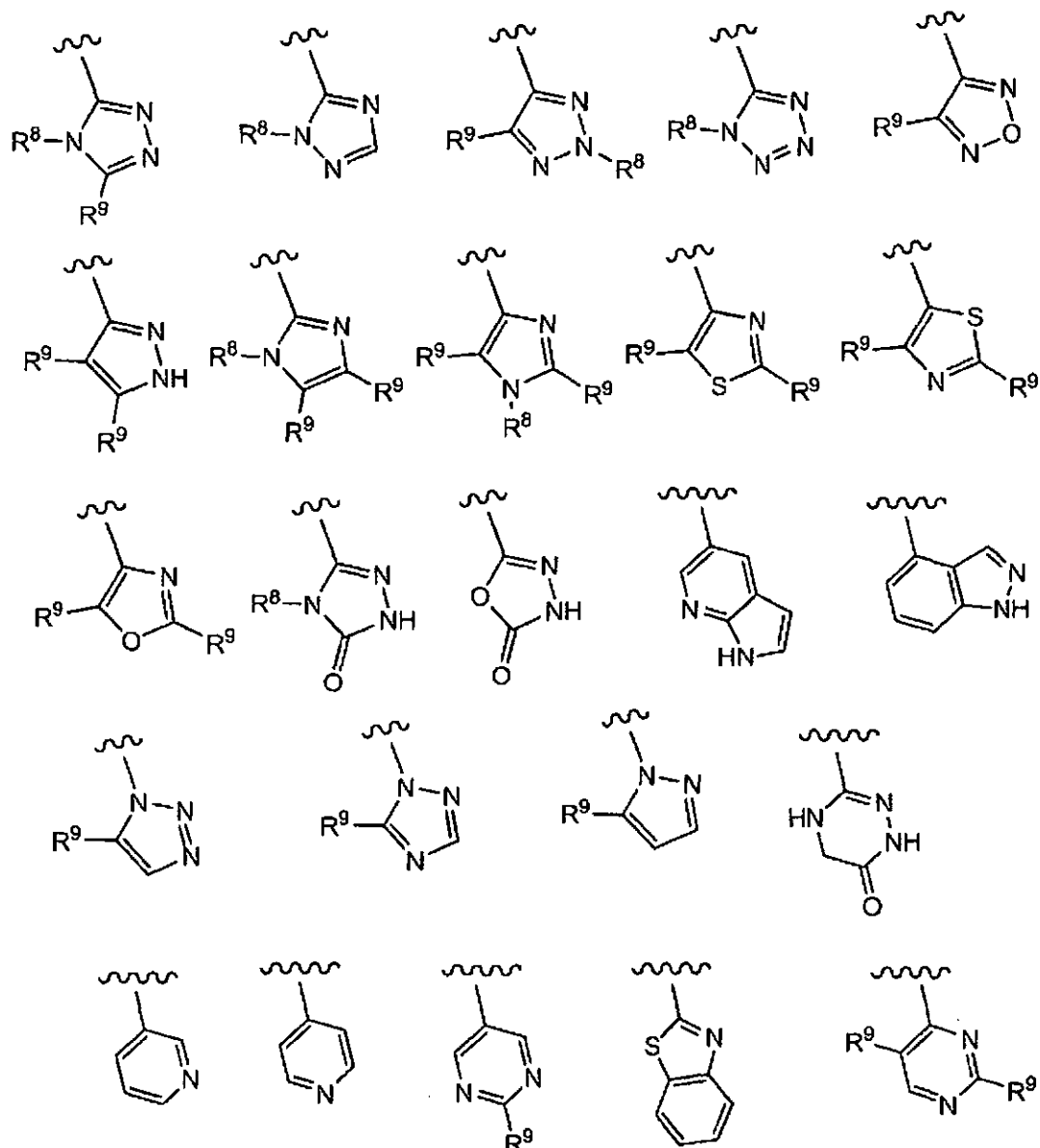
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^5 es CH₃.

- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^6 es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CgH₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C=CR¹³ y -CHOHR¹³.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona entre:

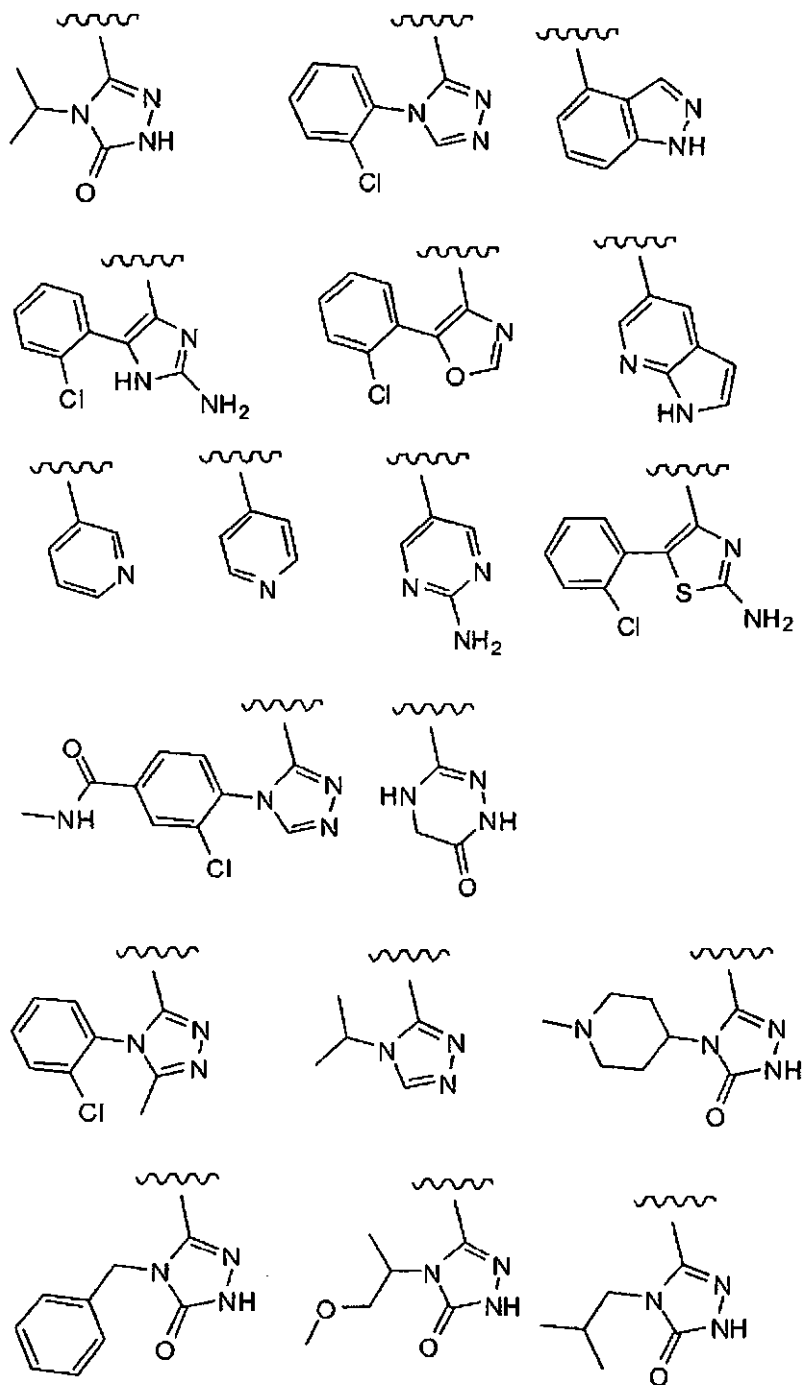
- 20 (a) un heteroarilo C₁-C₂₀ seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo u oxazolilo u oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, furanilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona, tetrazolilo; pirrolo[2,3-b]piridinilo, indazolilo, 3,4-dihidroquinolinilo y benzo[d]tiazol;

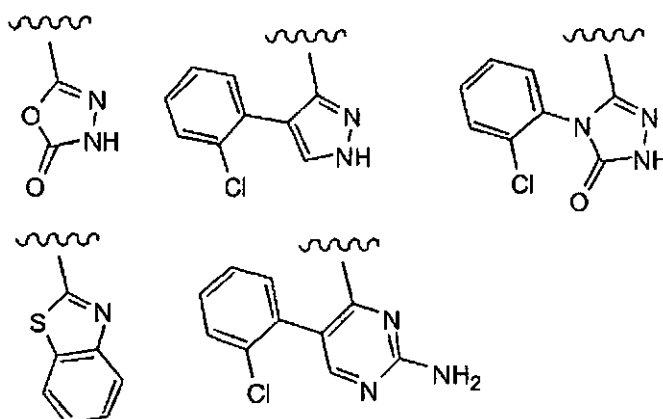
(b) las estructuras:



donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, isopropilo, isobutilo, bencilo y fenilo, en donde el bencilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; y

(c) las estructuras:





en donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 5 N2-(2-clorofenil)-N2,N8,N8-trimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
- 7-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N2-(2-clorofenil)-N8-(3-(dietilamino)propil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
- N-(2-clorofenil)-7-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 5-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridin-2-amina;
- N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 10 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)2-aminoisonicotinato de metilo;
- 2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
- (2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido
- 15 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
- 1-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-3-metilurea;
- N-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo;
- 7-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-8-il)acetamida;
- 20 N-(4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carbonil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamid
- a;
- 25 N-(2-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida;
- N-(2-clorofenil) -9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- (2-cloro-4-metilcarbamoil-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
- N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 30 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbotioamida;
- 8-(3-aminofenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-clorofenil)-8-(3-hidroxiprop-1-inil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida;
- 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-acetamino-1H-imidazol;
- 35 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(2-clorofenil)-2-amino-1H-imidazol;
- 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-oxazol;
- N-metil-N-(2-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-aminoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 40 N-(2-clorofenil)-8-etinil-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- N-(2-clorofenil)-N-metil-8-fenil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
- 5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]pirdina;
- N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
- 45 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxilato de metilo;
- 2-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamido)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 4-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-indazol;

N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-ciano-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida;
 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-amina;
 N-(2-clorofenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-
 5 carboxamida;
 ácido 3-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)benzoico;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolin-4-carbonil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-(metilsulfonil)fenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 8-acetamido-N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbo
 10 xamida;
 N2-(2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-ilcarbamato de metilo;
 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 8-acetamido-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 15 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina;
 4-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)piridina;
 N2-(2-clorofenil)-N2-(2-hidroxietyl)-N8-metil-4,5-
 dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(4-cloropiridin-3-il)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 20 N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-8-(2-hidroxiacetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietyl)-10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxietyl)-10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-car
 25 boxamida;
 N-(2-clorofenil)-8-(3-(dimetilamino)propanamido)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 5-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina;
 3-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 30 4-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-(5-(2-clorofenil))-tiazol-2-
 amina;
 N-(2-clorofenil)-8-(3-etilureido)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metilureido)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-ureido-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 35 N-(2-clorofenil)-8-(2-(dietilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-morfolinoacetamido)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamid
 a;
 (3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 40 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
 ;
 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarb
 oxamida;
 45 N-(2-clorofenil)-8-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-2-hidroxipropil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-((S)-1-hidroxipropan-2-il)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 50 N2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-
 dicarboxamida;
 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxami
 da;
 N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 55 N-(3-cloropiridin-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N8-(2-aminoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N8-(2-acetamidoetil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(metilamino)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 60 N2-(2-clorofenil)-N8-metoxi-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N-(2-clorofenil)-8-(hidroximetil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N,10-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamid
 a;
 N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida
 ;
 65 N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepina)-2-carboxamida;

N8-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
 ;
 N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 8-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 5 N-(2-clorofenil)-8-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 ácido 2-(3-(2-(2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acético;
 N-(2-clorofenil)-8-(3-cianofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 2-(3-(2-(2-clorofenil)(metil)carbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)fenil)acetato de metilo;
 N-(2-clorofenil)-8-(3-(hidroximetil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 10 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N2-metil-N8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]
 oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-(2-(dimetilamino)etil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-clorofenil)-N8-isopropil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 15 N2-(2-clorofenil)-N8-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N-(3-cloropiridin-2-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 3-cloro-4-(3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-metilbenzamida;
 N-(2-clorofenil)-8-(2-(dimetilamino)acetamido)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 20 8-(2-acetamidoacetamido)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza, 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil(10-aza, 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin)-2-carboxami
 25 da;
 2-(2-amino-5-(2-clorofenil)triazol-4-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N-(4-cloropiridin-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 30 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxami
 da;
 N2-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 35 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol;
 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 (2-cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
 N-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxami
 40 da;
 N-(4-(2-acetamidoetilcarbamoil)-2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(isopropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(dipropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 8-bromo-N-(2-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 45 ácido 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxílico;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-amina;
 N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-2-morfolinoacetamida;
 N-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
 N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxa
 50 mida;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-etil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-8-((dimetilamino)metil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 55 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-((metilamino)metil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 8-(aminometil)-N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 4-bencil-3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-
 ona;
 N-(2,6-diclorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 60 N-(2,4-diclorofenil)-9-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbox
 amida;
 N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 65 N-(2-cloro-4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;

- N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-diclorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 4-(2-clorofenil)-3-(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 5 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 N-(2-acetamidoetil)-N-(2-clorofenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 2-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isobutil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 10 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(morfolinometil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 4-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-(10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 15 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 2-(2-amino-5-(2-clorofenil)tiazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 20 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 4-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)tiazol-2-amina;
 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol;
 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 2-(4-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 25 2-(4-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-pirazol;
 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 30 5-(2-clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)tiazol-2-amina;
 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 5-(2-clorofenil)-4-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)pirimidin-2-amina;
 35 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-pirazol;
 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 2-(1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2-clorofenil)-1H-tetrazol;
 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina;
 40 N2-(2,4-diclorofenil)-N2,N9,N9-trimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida;
 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 9-ciano-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 4-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol;
 45 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 5-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazol;
 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N-(2-aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno [2,3-d] oxepin-8-carboxamida;
 (2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido
 50 8-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
 N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-9-ciano -N-metil-4,5 -dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 (2-cloro-(4-metilcarbamoil)fenil)-metil-amida del ácido
 8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
 N2-(2-clorofenil)-N9-etil-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida;
 55 N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-9-(piperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno [2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidrobenczo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8 -carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxami
 da;
 60 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbox
 amida;
 N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxarnida;
 5-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina;
 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-acetaminopirdina;
 65 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(3-hidroximetil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxami
 da;

- N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d] oxepin-2-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-((R)-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamid
 a;
 2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 5 4-(2-clorofenil)-3-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4H-1,2,4-triazol;
 8-bromo-2-[4-(2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e] azuleno;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-amino-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-(8-acetamino-4,5-dihidropirido-[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2)-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N-(2-hidroxietyl)-4,5 -dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 10 N-(2-clorofenil)-N-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridin-2-metilamina;
 3-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 3-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
 N-(4-carbamoil-2-clorofenil)-N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 15 N2-(2,4-diclorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 4-(4,5-dihidropirido[4,3-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol;
 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 (2-cloro-fenil)-metil-amida del ácido 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-3-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
 N-(2-clorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[3,2-d]oxepin-2-carboxamida;
 20 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(4-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxa
 mida;
 2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxa
 mida;
 25 N-(2-acetamidoetyl)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepi
 n-8-carboxamida;
 N-(2-amino-2-metilpropil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]
 oxepin-8-carboxamida;
 N8-(2-acetamidoetyl)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dic
 30 arboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-(dimetilamino)etyl)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-
 dicarboxamida;
 5-(6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)benzen-2-metilamina;
 9-ciano-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-
 2-carboxamida;
 35 3-(8-(pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-(2-hidroxietyl)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarbo
 xamida;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isopropil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxami
 40 da;
 N8-(2-amino-2-metilpropil)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,
 8-dicarboxamida;
 2-(1-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5 -il)-N-metil-4,5
 -dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 45 4-(5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida;
 N-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b] tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 2-(9-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno)-N-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N-metil-carboxamida
 ;
 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 50 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamid
 a;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-etyl-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N8-isobutil-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamid
 a;
 55 5-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d] oxepin-9-il)piridin-2-
 amina;
 4-(3-metilcarbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2-clorofenil)-2H-1,3,4-triazol;
 N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N8-(2-aminoetyl)-N2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarbo
 60 xamida;
 N-(2-cloro-4-(2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 3-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carbonitrilo;
 9-bromo-N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 65 N-(2-cloro-4-cianofenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-9-ciano-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;

- N-(2,4-diclorofenil)-N-metil-9-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N-(2,4-diclorofenil)-9-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida;
 N2-(2,4-diclorofenil)-N9-(2-hidroxietil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,9-dicarboxamida;
 5 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(4-(2-clorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 10 2-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno)-N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-carboxamida;
 3-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol;
 4-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-triazol;
 3-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 N2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 15 2-(1-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)-N2-(2-hidroxietil)-N8-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 3-(8-carbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 20 (2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 2-(4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 25 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-metil-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin)-9-carboxamida;
 4-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3,4-triazol;
 3-(8-ciano-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 3-(8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 30 2-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 3-(8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol;
 5-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 5-(9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol;
 3-(8-metilcarbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2H-pirazol;
 35 N2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 2-(4-isopropil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 3-(8-carbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol;
 40 3-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 3-(2-ciano-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
 3-(8-carbamoil-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol;
 5-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol;
 3-(8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2H-pirazol;
 45 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol;
 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 9-bromo-2-[2-(2,4-difluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(9-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 50 (2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(piperazin-1-il)metanona;
 4-(3-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-(2,4-difluorofenil)-2H-1,2,3-triazol;
 N-(2,4-difluorofenil)-N-metil-amida del ácido 8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-aza-3-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico;
 N2-(4-carbamoil-2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 55 2-(1-(2-cloro-5-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 Amida del ácido
 2-[4-(2,4-difluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico;
 3-(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)piridina;
 8-(1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2,5-difluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 60 8-(1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2-fluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(2-cloro-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol;
 2-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 65 amida del ácido 2-(5-ciclopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;

N-(2-acetamidoetil)-2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 5 (2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 (2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
 10 5-(3-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il);
 2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-pirazina;
 5-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-4-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol;
 15 N2-(2-cloro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(4-(4-acetilpiperazin-1-carbonil)-2-clorofenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 amida del ácido
 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 20 2-(1-isobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 9-bromo-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 4-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-1,2,5-oxadiazol;
 9-(1H-pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno [2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il);
 25 (9-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 amida del ácido 2-(5-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 30 2-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 N2-(4-carbamoil-2-clorofenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo [b] tieno [2,3-d] oxepin-2,8-di
 35 carboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 2-(1-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-carboxamida;
 2-(1-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 9-(1 H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 40 (3-cloro-4-(5-(4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 (2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 amida del ácido
 45 2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 N2-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 N2-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-N2-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida;
 50 5-(8-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il);
 2-(2-aminopiridin-4-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 5-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(4H-4-isobutil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 (2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 55 (2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo [b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(1-(3-metilbutan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 2-(5-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina;
 60 2-(5-(2-(4-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol;
 2-(1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 (4-metilpiperazin-1-il)(2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)metanona;
 65 8-(1-metilimidazol-2-il)-(4H-4-isopropil-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e] azuleno;

- 8-(1H-pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(*R*-1-metilisobutil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(5-1-raetilisobutil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazo1-4-il)-(4-(*R*-1-metilpropil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5 8-(1H-pirazol-4-il)-(4-(5-1-metilpropil-4H)-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(2-(1H-3,5-dimetilpirazol-4-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 5-(2-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 5-(2-(2-metilpirid-3-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 10 5-(2-(*N*-2-(pirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 5-(2-(*N*-bencilcarbamoil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 2-(1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida;
 amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 15 8-carbamoil-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 2-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-3-(2,4-difluorofenil)-5-aminopirazina;
 9-(imidazo-2-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazol-4-il)-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-5-metil-pirazol-4-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 20 2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(imidazo-2-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(2-amino-pirid-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 9-(carbamoil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(1-ciclopropilmetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 25 2-(5-Isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-9-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 Amida del ácido 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico;
 8-(1H-pirazol-4-il)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(metilcarbamato)-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 9-(2-amino-pirid-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 30 8-(1H-pirazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(carbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 9-(tetrazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(ciano)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido
 35 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico;
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido
 2-(5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico;
 8-(carbamoil)-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(morfolinometanimine)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 40 8-(1H-pirazol-4-il)-(2-isopropil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 2-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-5-aminopirazina;
 8-(aminometil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(6-metilpirid-3-il)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-((2-metilsulfoniletil)-amida)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 45 8-(metilcarbamoil)-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(2-aminopirid-5-il)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(acetamidometil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(tetrazol-5-il)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(formamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 50 8-(metilformamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(carbamoil)-(2-isopropil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(2-(morfolin-4-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 5-(2-(*N*-bencilamino)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 (2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 55 (2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(*N*-(pirid-2-il)formamidinil)-2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 8-(*N*-2-(*S*-3-hidroxipirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 60 5-(2-carbamoil-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-2-amino-6-etilpiridina;
 8-(metilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;
 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol;
 2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo;
 5-(2-(*N*-piperazinil)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;
 65 5-(2-(3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;

5-((2-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-6,7-dihidropirido[3,2-b]tieno[2,3-d]oxepin-9-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol;

8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanarnidometil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;

8-(metilcarbamoil)-(2-trifluoroetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;

(2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona;

9-((2-metilsulfoniletil)-amida)-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno;

3-(9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-4-(2,4-dicloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol;

y

N-(2-aminoetil)-2-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 y un vehículo, sustancia de deslizamiento, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, que además comprende un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

12. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en terapia.

13. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento terapéutico del cáncer.

14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el cáncer es cáncer de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testicular, del tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estomacal, de piel, queratoacantoma, pulmonar, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroideo, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de pasajes biliares, carcinoma renal, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, de células pilosas, cavidad bucal, naso-faríngeo, de faringe, labio, lengua, boca, de intestino delgado, colorrectal, de intestino grueso, rectal, de cerebro y del sistema nervioso central, de Hodgkin o leucemia.

15. Un kit para tratar una afección mediada por PI3K, que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1; y

b) instrucciones para su uso.

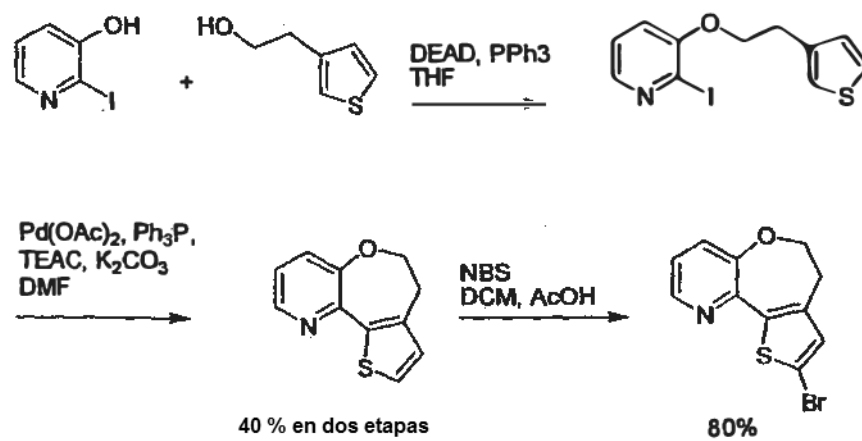


Figura 1

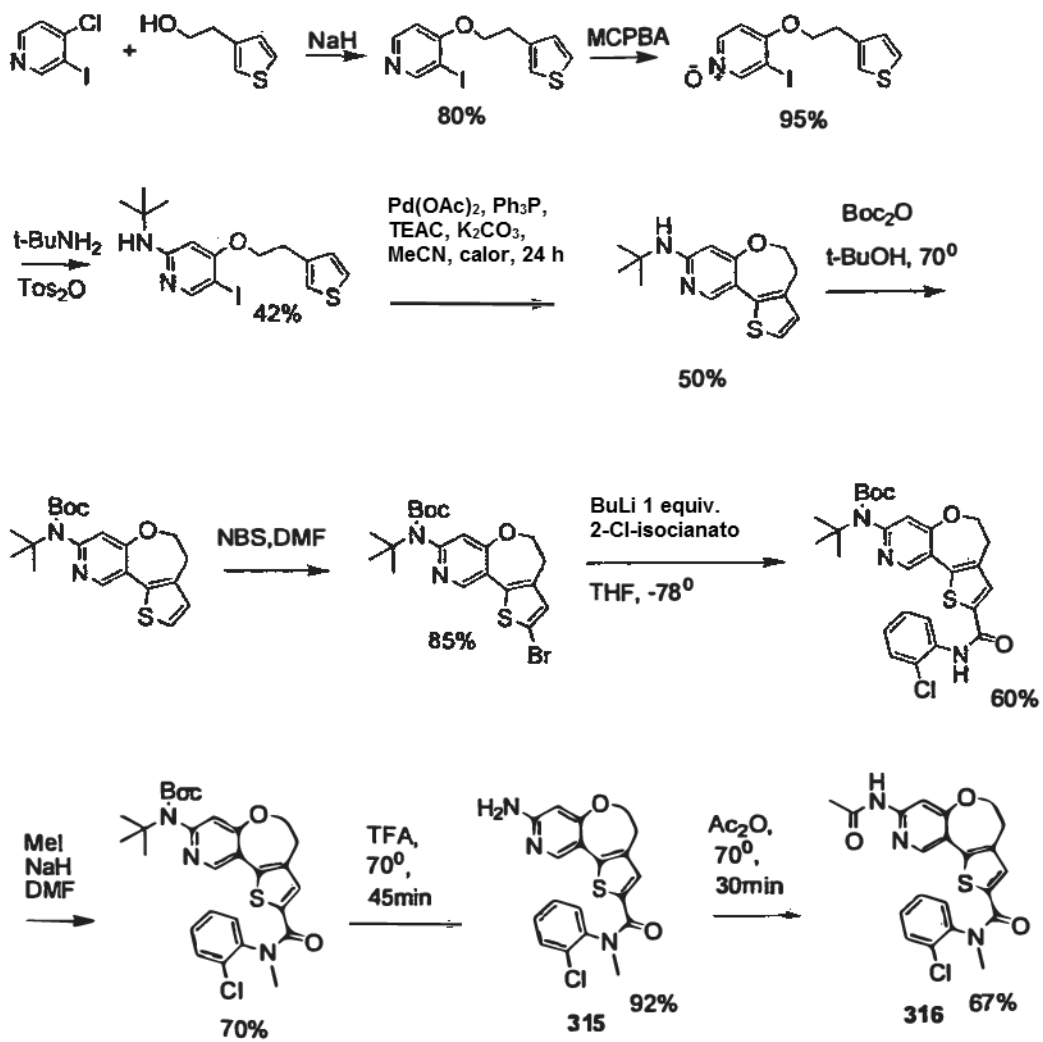


Figura 2

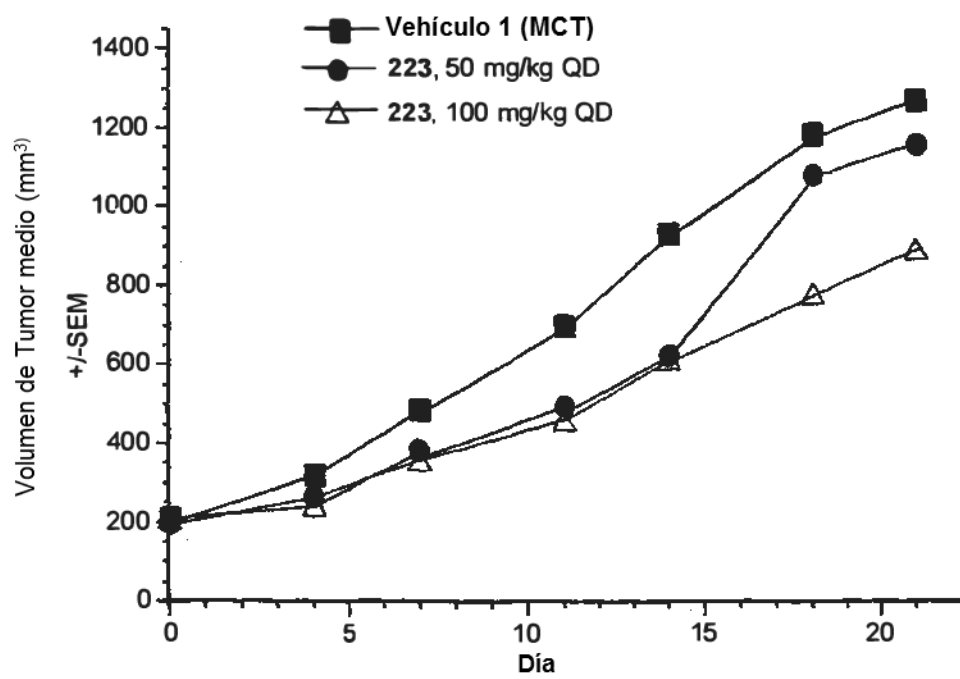


Figura 3

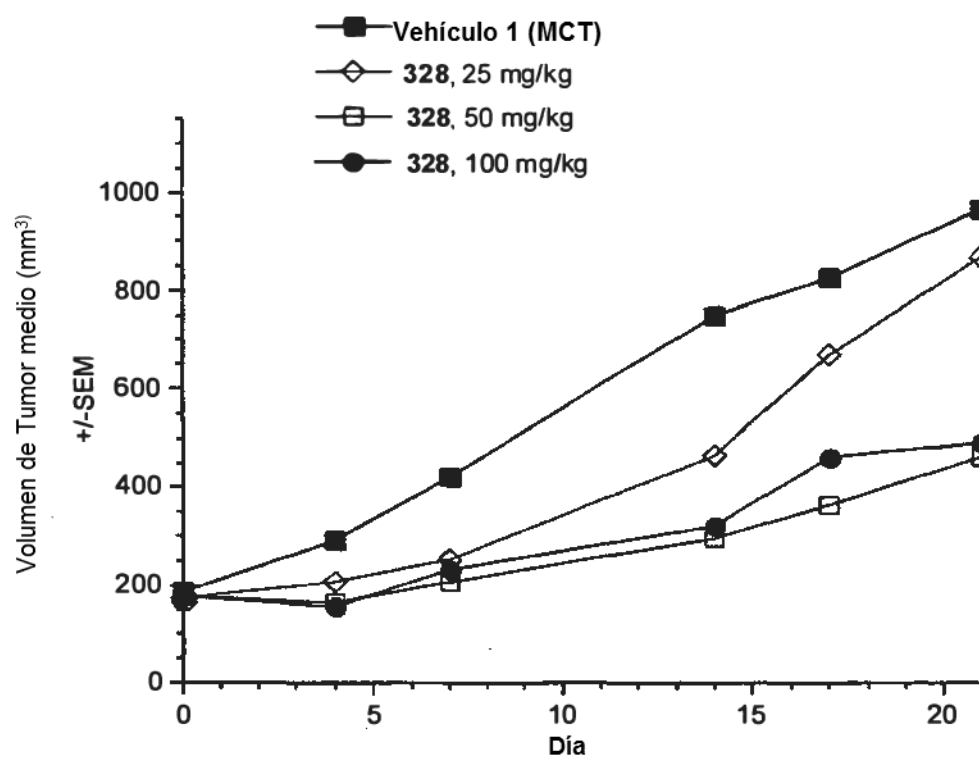


Figura 4

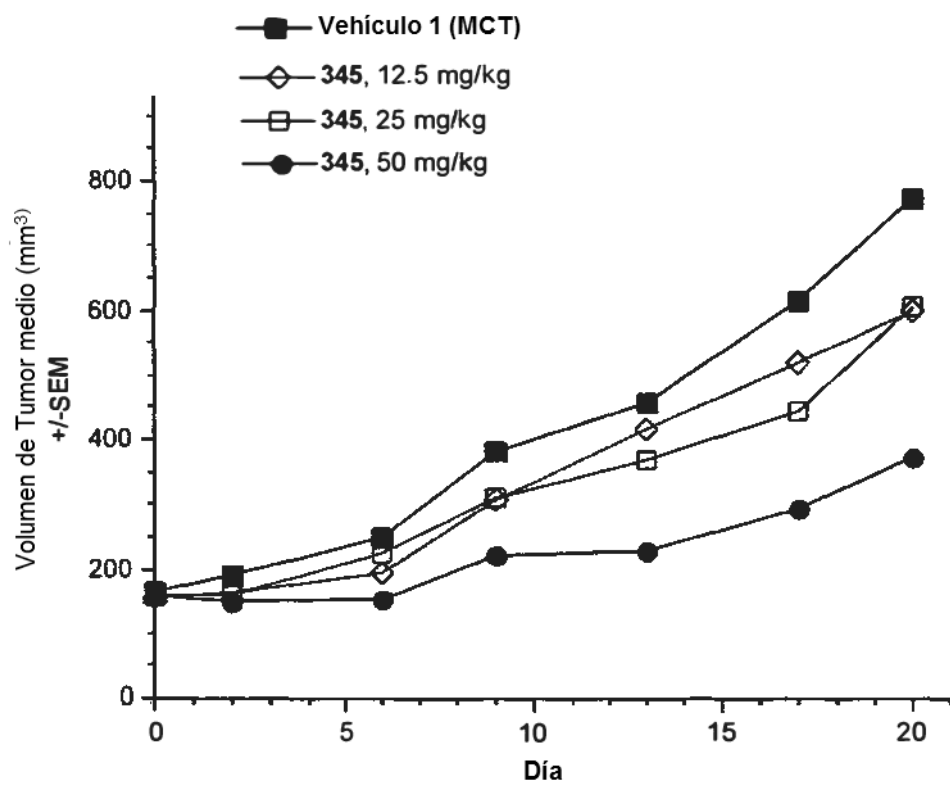


Figura 5