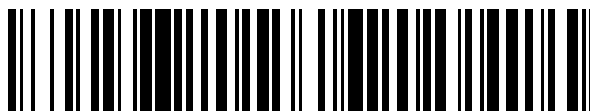


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 742**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/381 (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: **27.09.2010** **E 10765401 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015** **EP 2483277**

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

30 Prioridad:

28.09.2009 US 246386 P

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

08.02.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BLAQUIERE, NICOLE;
DO, STEVEN;
DUDLEY, DANETTE;
FOLKES, ADRIAN J.;
GOLDSMITH, RICHARD A.;
HEALD, ROBERT;
HEFFRON, TIM;
KOLESNIKOV, ALEKSANDR;
NDUBAKU, CHUDI;
OLIVERO, ALAN G.;
PRICE, STEPHEN;
STABEN, STEVEN y
WEI, BINQING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 558 742 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 inhibidores de PI3K de benzoxepina y métodos de uso

La invención se refiere en general al compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida con actividad anticancerígena y más específicamente al compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida que inhibe la actividad de la PI3 quinasa. La invención también se refiere al uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

El fosfatidilinositol (que se abrevia en lo sucesivo en el presente documento como "PI") es uno de un número de fosfolípidos hallados en las membranas celulares. En los últimos años, se ha hecho evidente que PI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelular. La señalización celular por medio de fosfoinositidas 3'-fosforiladas se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor del crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh y col. (1999) *J. Biol Chem*, 274: 8347 - 8350). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-quinasa (también denominada PI3-quinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y el receptor tirosina quinasa de factor del crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col. (1992) *Trends Cell Biol* 2: 358 - 60).

Las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) son lípido quinastas que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman y col. (1988) *Nature*, 332: 664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3) generados mediante las PI3-quinasas actúan como segundos mensajeros que reclutan quinastas con dominios de unión a lípido (incluyendo regiones de homología a pleckstrina (PH)), tal como Akt y quinasa-1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a PIP3 de membrana provoca la traslocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo en contacto Akt con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora tumoral, PTEN, desfosforila el PIP3 y por lo tanto actúa como regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos 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 inmunitaria (Vivanco y col. (2002) *Nature Rev. Cancer* 2: 489; Phillips y col. (1998) *Cancer* 83: 41).

La isoforma de la PI3-quinasa principal en el cáncer es la PI3-quinasa de Clase I, p110 α (alfa) (los documentos US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en la enfermedad cardiovascular e inflamatoria inmunitaria (Workman P (2004) *Biochem Soc Trans* 32: 393 - 396; Patel y col. (2004) *Proceedings of the American Association of Cancer Research* (resumen LB-247) 95º encuentro anual, 27 - 31 de marzo, Orlando, Florida, EE. UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier / Academic Press).

La ruta de la PI3 quinasa / Akt / PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos anticancerígenos debido a que se esperaba que tales agentes inhiban la proliferación, revertan la represión de la apoptosis y superen la resistencia a agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se han notificado inhibidores de la PI3 quinasa (Folkes y col. (2008) *J. Med. Chem.* 51: 5522 - 5532; Yaguchi y col. (2006) *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* 98 (8): 545 - 556; los documentos US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; 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 actividad de unión a p110 alfa (los documentos US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740).

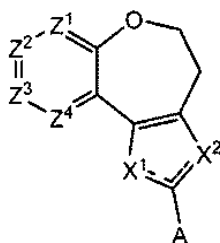
El documento WO2008/039520 se refiere a ciertos compuestos de anillos condensados, o sales, solvatos, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes inmunosupresores y para tratar y prevenir estados patológicos inflamatorios, trastornos alérgicos y trastornos inmunes.

Sumario de la invención

La invención se refiere en general al compuesto de benzoxepina 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida con actividad anticancerígena, y más específicamente con actividad inhibitoria de la PI3 quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan mediante la modulación de la función de la PI3 quinasa, por ejemplo mediante mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, el compuesto de la invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer. El compuesto puede inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y puede ser útil para tratar pacientes humanos con cáncer.

La solicitud también se refiere al uso del compuesto de benzoxepina 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

- 5 Los compuestos de referencia de los compuestos de la Fórmula I incluyen:



I

- 10 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: Z¹ es CR¹ o N; Z² es CR² o N; Z³ es CR³ o N; Z⁴ es CR⁴ o N; y en donde (i) X¹ es N y X² es S, (ii) X¹ es S y X² es N, (iii) X¹ es CR⁷ y X² es S, (iv) X¹ es S y X² es CR⁷; (v) X¹ es NR⁸ y X² es N, (vi) X¹ es N y X² es NR⁸, (vii) X¹ es CR⁷ y X² es O, (viii) X¹ es O y X² es CR⁷, (ix) X¹ es CR⁷ y X² es C(R⁷)₂, o (x) X¹ es C(R⁷)₂ y X² es CR⁷. Los diversos sustituyentes son tal como se define en el presente documento.
- 15 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de benzoxepina 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20 Otro aspecto de la solicitud proporciona métodos de inhibición de la actividad de la PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto una PI3 quinasa con una cantidad inhibitoria eficaz de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.
- 25 Otro aspecto de la solicitud proporciona métodos de prevención o de tratamiento de un trastorno o enfermedad hiperproliferativa modulada por PI3 quinasa, que comprenden administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. Los ejemplos de tal trastorno o enfermedad hiperproliferativa incluyen el cáncer.
- 30 Otro aspecto de la solicitud proporciona métodos de prevención o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, que comprenden administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz del compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tengan propiedades anti-hiperproliferativas.
- 35 En un aspecto adicional la presente solicitud proporciona un método de uso del compuesto de la presente invención para tratar un estado patológico o enfermedad hiperproliferativa modulada por PI3 quinasa en un mamífero.
- 40 Un aspecto adicional de la solicitud es el uso del compuesto de la presente invención para tratar el cáncer modulado por PI3 quinasa en un mamífero.
- Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, un recipiente, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.
- 45 Otro aspecto de la solicitud incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación del compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.
- 50 Otro aspecto de la solicitud incluye productos intermedios novedosos útiles para preparar el compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.
- Otro aspecto de la invención incluye una composición farmacéutica que está compuesta por el compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y un vehículo, agente de deslizamiento, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, que opcionalmente comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un agente quimioterapéutico, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente de tratamiento de una enfermedad cardiovascular, un agente de tratamiento de una enfermedad hepática, un agente anti-viral, un agente de tratamiento

de trastornos sanguíneos, un agente de tratamiento de la diabetes, y un agente de tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia.

Otro aspecto de la invención incluye el uso del compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer seleccionado de entre mama, ovarios, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaringe, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon - recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Otro aspecto de la invención incluye el uso del compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

Otro aspecto de la invención incluye el compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

Otro aspecto de la invención incluye un kit para tratar un estado patológico mediado por PI3K, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida; y b) instrucciones para su uso.

Breve descripción de los dibujos

la figura 1 muestra una ruta de síntesis para 2-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 5.

la figura 2 muestra una ruta de síntesis para (2-cloro-fenil)-amida del ácido 8-Amino-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-9-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 15 y productos intermedios de amida 16.

la figura 3 muestra una ruta de síntesis para 8-Cloro-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1,9-diaza-benzo[e]azuleno 21.

la figura 4 muestra una ruta de síntesis para 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 a partir de amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25.

la figura 5 muestra una ruta de síntesis para 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235, y sulfonamidas 32, 445, 455.

la figura 6 muestra una ruta de síntesis para 36 y 38 a partir de 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235.

la figura 7 muestra una ruta de síntesis para 39, 40, y 41 a partir de 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235.

la figura 8 muestra una ruta de síntesis para 47 a partir de 24.

la figura 9 muestra una ruta de síntesis para 51 a partir de 27.

la figura 10 muestra una ruta de síntesis para 56 a partir de 53 y 27.

la figura 11 muestra una ruta de síntesis para 62 a partir de 58 y 27.

la figura 12 muestra una ruta de síntesis para 66a y 66b a partir de 63.

la figura 13 muestra una ruta de síntesis para 69, 70, y 71 a partir de 64.

la figura 14 muestra una ruta de síntesis para 75.

la figura 15 muestra una ruta de síntesis para 76 y 77.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. En el caso de que una o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difieran de o estén en contradicción con la presente solicitud, incluyendo las expresiones definidas, el uso de las expresiones y las técnicas descritas, prevalece la presente solicitud.

DEFINICIONES

- La expresión "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en lo sucesivo. En otra realización, un radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.
- La expresión "alquilenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en donde el radical alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en lo sucesivo. En otra realización, un radical alquilenilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$) y propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$).
- La expresión "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen etilenilo o vinilo ($-CH=CH_2$) y alilo ($-CH_2CH=CH_2$).
- La expresión "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen etilenileno o vinileno ($-CH=CH-$) y alilo ($-CH_2CH=CH-$).
- La expresión "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen etinilo ($-C\equiv CH$) y propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).
- La expresión "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen etinileno ($-C\equiv C-$) y propinileno (propargileno, $-CH_2C\equiv C-$).
- Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo no aromático monovalente, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3 - C_{12}), como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos 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 de tipo puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen 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, ciclononilo, ciclododecilo, cicloundecilo, y ciclododecilo.
- "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 - 20 átomos de carbono (C_6 - C_{20}) resultante de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un

anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente por uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

“Arileno” significa un radical hidrocarburo aromático divalente de 6 - 20 átomos de carbono (C_6-C_{20}) resultante de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras a modo de ejemplo como “Ar”. Arileno incluye radicales bicíclicos que contienen un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

Las expresiones “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se usan en el presente documento de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y / o triples enlaces dentro del anillo), de 3 a aproximadamente 30 átomos en el anillo, en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los demás átomos del anillo, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos de forma independiente por uno o más sustituyentes descritos en lo sucesivo. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se han descrito en Paquette, Leo A.; “*Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*” (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; “*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs*” (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. “Heterociclilo” incluye también los radicales heterociclo están fusionados con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizínilo y N-piridil-ureas. Los restos espiro están incluidos también dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo se han sustituido con restos oxo (=O) son el pirimidinilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos de forma independiente por uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

La expresión “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de anillos con 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5 - 20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos por carbono (enlazado por carbono) o por nitrógeno (enlazado por nitrógeno), en donde ello sea posible. A modo de ejemplo, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos 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, en la posición 2 de un isoindol o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina y en la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Las expresiones “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto a un tratamiento terapéutico como a unas medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), dilación o ralentización del progreso de la enfermedad, mejora y paliación del estado patológico o remisión (ya sea total o parcial), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” puede significar también la prolongación de la supervivencia, en comparación con la supervivencia esperada si no se está recibiendo tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen a aquellas que ya presentan el estado patológico o trastorno así como aquellas propensas a presentar el estado patológico o trastorno o aquellas en las que se ha de prevenir el estado patológico o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado patológico o trastorno concretos, descritos en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de las células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y preferiblemente detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, reducir en alguna medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y / o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Según la medida en la que el fármaco puede prevenir el crecimiento de y / o matar las células cancerosas existentes, este podrá ser citostático y / o citotóxico. Para la terapia del cáncer puede medirse la eficacia, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y / o la determinación de la tasa de respuesta (RR).

La expresión “cáncer” se refiere a o describe el estado fisiológico en los mamíferos que se caracteriza por lo general por un crecimiento celular desregulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a: carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o enfermedades linfoides malignas. Unos ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo, el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de colon - recto, el carcinoma de endometrio o uterino, el carcinoma de las glándulas salivales, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer de vulva, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y de cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosas en husillo, antibióticos citotóxicos / antitumorales, inhibidores de la topoisomerasas, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de la quinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen los compuestos que se usan en “terapia dirigida” y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech / OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluoruracilo, 5-fluoruracilo, CAS n.º 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS n.º 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n.º 15663-27-1), carboplatino (CAS n.º 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-pentazabi-ciclo[4,3,0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS n.º 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 (ADRIAMICINA®), Akti-1 / 2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATINA®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinibmesilato (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de la PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ- 235 (inhibidor de la PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de la PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANO™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel de ingeniería de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en

especial bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular 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 de óxido de mecloretamina, melfalano, 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 gamma11, caliqueamicina-omega1 (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 33, 183 - 186, 1994); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos relacionados de antibióticos de la cromoproteína enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2- pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluoruracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6- mercaptopurina, tiampurina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; compuestos contra la secreción de las glándulas suprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; desfosfamida; demecolcina; diaziouona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazona; PSK® complejo de polisacárido (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósidos ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINA®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" los siguientes: (i) agentes anti-hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en los tumores tales como anti-estrógenos y modulares selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), incluyendo por ejemplo tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, la cual regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASA® (acetato de megestrol), AROMASINA® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDAX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de la 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de la proteína quinasa tales como inhibidores de la MEK (WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en mecanismos de señalización que intervienen en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión del VEGF (por ejemplo, ANGIOZIMA®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALOVECTINA®, LEUVECTINA® y VAXID®; PROLEUKINA® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab (AVASTINA®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTINA®, 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 - anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con inhibidores de la PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab-ozogamicina, inotuzumab-ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab,

matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab - tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo del cuerpo de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar aplicando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando pruebas tales como las que se describen en el presente documento. Tales productos pueden ser por ejemplo el resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación y escisión enzimática del compuesto administrado. Por consiguiente, la solicitud incluye metabolitos del compuesto de la invención, incluyendo los compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto el compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.

La expresión "prospecto" se usa para referirse a unas instrucciones que habitualmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y / o las advertencias con respecto al uso de tales productos terapéuticos.

La expresión "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse sobre su imagen especular correspondiente, mientras que la expresión "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su imagen especular correspondiente.

"Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en lo referente a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son las imágenes especulares una de otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son unas imágenes especulares no superponibles uno de otro.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen en general el documento de 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 asimétricos o quirales y existir, por lo tanto, en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, estos tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro quiral o sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano causada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto que lleva el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto por que son imágenes especulares uno de otro. Puede hacerse referencia también a un estereoisómero específico como enantiómero y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Se hace referencia a una mezcla 50 : 50 de enantiómeros mezcla racémica o racemato, que puede tener lugar en donde una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o no estereoespecífica. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías, que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (que también se conocen como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones realizadas a través de la migración de un protón, por ejemplo isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones realizadas mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen sales de sulfato, de citrato, de acetato, de oxalato, de cloruro, de bromuro, de yoduro, de nitrato, de bisulfato, de fosfato, de fosfato ácido, de isonicotinato, de lactato, de salicilato, de citrato ácido, de tartrato, de oleato, de tanato, de pantotenato, de bitartrato, de ascorbato, de succinato, de maleato, de gentisinato, de fumarato, de gluconato, de glucuronato, de sacarato, de formiato, de benzoato, de glutamato, de metanosulfonato "mesilato", de etanosulfonato, de bencenosulfonato, de p-toluenosulfonato y de pamoato (es decir, de 1,1'-metileno-bis(2-hidrox-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 del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que los múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y / o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico 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 hidroxí ácido 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.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, de calcio, de potasio, de magnesio, de manganeso, de hierro, de cobre, de cinc, de aluminio y de litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición tiene que ser química y / o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y / o con el mamífero que tiene que tratarse con la misma.

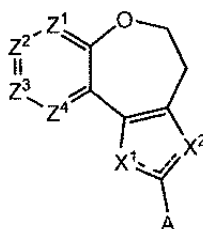
Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Las expresiones "compuesto de la presente invención", "compuestos de la presente invención" incluyen 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de la misma.

COMPUESTOS DE BENZOXEPINA

La invención se refiere en general al compuesto de benzoxepina 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.

La presente solicitud proporciona compuestos de referencia de benzoxepina, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y / o trastornos modulados por PI3 quinasas. Más concretamente, la presente invención proporciona compuestos de referencia de la Fórmula I:



I

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Z¹ es CR¹ o N;
 Z² es CR² o N;
 Z³ es CR³ o N;
 Z⁴ es CR⁴ o N;

en 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, (iv) X^1 es S y X^2 es CR^7 ; (v) X^1 es NR^8 y X^2 es N, (vi) X^1 es N y X^2 es NR^8 , (vii) X^1 es CR^7 y X^2 es O, (viii) X^1 es O y X^2 es CR^7 , (ix) X^1 es CR^7 y X^2 es $C(R^7)_2$, (x) X^1 es $C(R^7)_2$ y X^2 es CR^7 ; (xi) X^1 es N y X^2 es O, o (xii) X^1 es O y X^2 es N;

- 5 R^1 está seleccionado de entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, y alquilo C₁-C₄;
 R^2 , R^3 , R^4 , y R^7 están seleccionados de forma independiente de entre: H, F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹¹R¹¹, -NR¹²C(=O)(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰OC(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)R¹⁰, C₁-C₁₂ alquilo, C₂-C₈ alquilenilo, alquilenilo C₂-C₈, carbocicililo C₃-C₁₂, heterocicililo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, -(carbocicililo C₃-C₁₂)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(carbocicililo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(carbocicililo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-C(=O)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NHC(=O)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-NR¹⁰R¹¹, y -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹,

25 en donde alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo, carbocicililo, heterocicililo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O), NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, oxo, y -OR¹⁰,

- 30 A está seleccionado de entre -C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, arilo C₆-C₂₀, heterocicililo C₂-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ en donde arilo, heterocicililo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquilenilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)R¹⁰, C₁-C₁₂ alquilo, C₂-C₈ alquilenilo, alquilenilo C₂-C₈, carbocicililo C₃-C₁₂, heterocicililo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, -(carbocicililo C₃-C₁₂)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(carbocicililo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(carbocicililo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-C(=O)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterocicililo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquilenilo C₁-C₁₂)-NHC(=O)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-NR¹⁰R¹¹, y -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicililo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹,

50 en donde alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo, carbocicililo, heterocicililo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, y -OR¹⁰,

55 R^5 está seleccionado de entre H, y C₁-C₁₂ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de 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 está seleccionado de entre C₁-C₁₂ alquilo, carbocicililo C₃-C₁₂, heterocicililo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, y arilo C₆-C₂₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, oxo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰(alquilenilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, fenilo, piridinilo, tetrahidro-furan-2-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, -C≡CR¹³, -CH=CHR¹³, y -C(=O)NR¹⁰R¹¹;

65 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos forman heterocicililo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre F, Cl, Br, I, CH₃, C(CH₃)₃, -

CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C₆H₅, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahydro-furan-carbonilo, 2-metoxi-fenilo, benzoilo, ciclopropilmetilo, (tetra-furan-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, ciclopropanocarbonilo, 2,4-difluoro-fenilo, piridin-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -COCF₃, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -NO₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NCH₃COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂ y -S(O)₂CH₃;

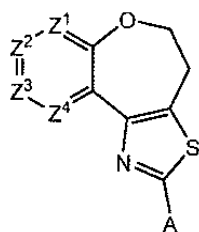
R⁸ está seleccionado de entre H y alquilo C₁-C₄;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² están seleccionados de forma independiente de entre H, C₁-C₁₂ alquilo, -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), C₂-C₈ alqueno, C₂-C₈ alquino, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)CH(OH)CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O (oxo), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OP(O)(OH)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, y 4-morfolinilo;

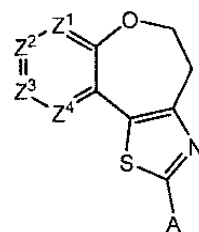
o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, oxo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH y -C(CH₃)₂OH; y

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

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Ii y Iii

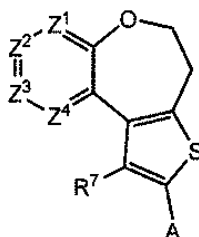


Ii

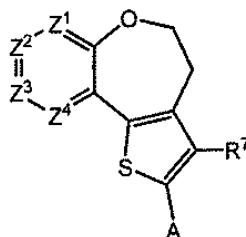


Iii

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Iiii y liv

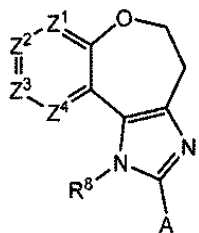


Iiii

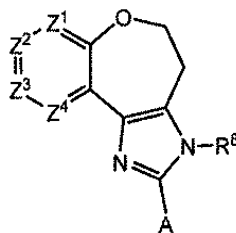


liv

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Iv y Ivi

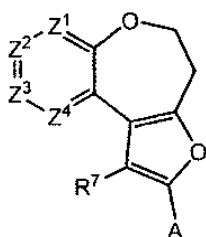


Iv

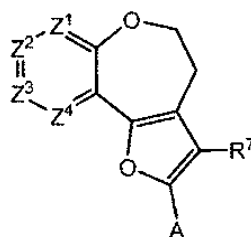


Ivi

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Ivii y Iviii

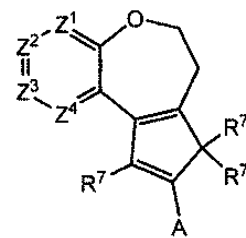


Ivii

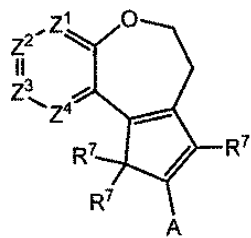


Iviii

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Iix y Ix:

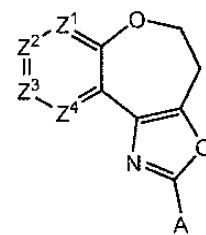


Iix

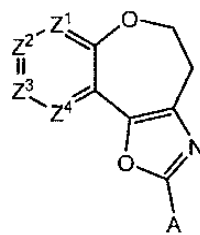


Ix

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen las Fórmulas Ixi y Ixii:



Ixi



Ixii

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I incluyen en donde Z¹ es CR¹; Z² es CR²; Z³ es CR³; y Z⁴ es CR⁴.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I incluyen en donde Z¹ es N; Z² es CR²; Z³ es CR³; y Z⁴ es CR⁴.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I incluyen en donde Z¹ es CR¹; Z² es N; Z³ es CR³; y Z⁴ es CR⁴.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I incluyen en donde Z¹ es CR¹; Z² es CR²; Z³ es N; y Z⁴ es CR⁴.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I incluyen en donde Z¹ es CR¹; Z² es CR²; Z³ es CR³; y Z⁴ es N.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde A es -C(=O)NR⁵R⁶.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde R⁵ es CH₃.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde R⁶ es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente de 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.

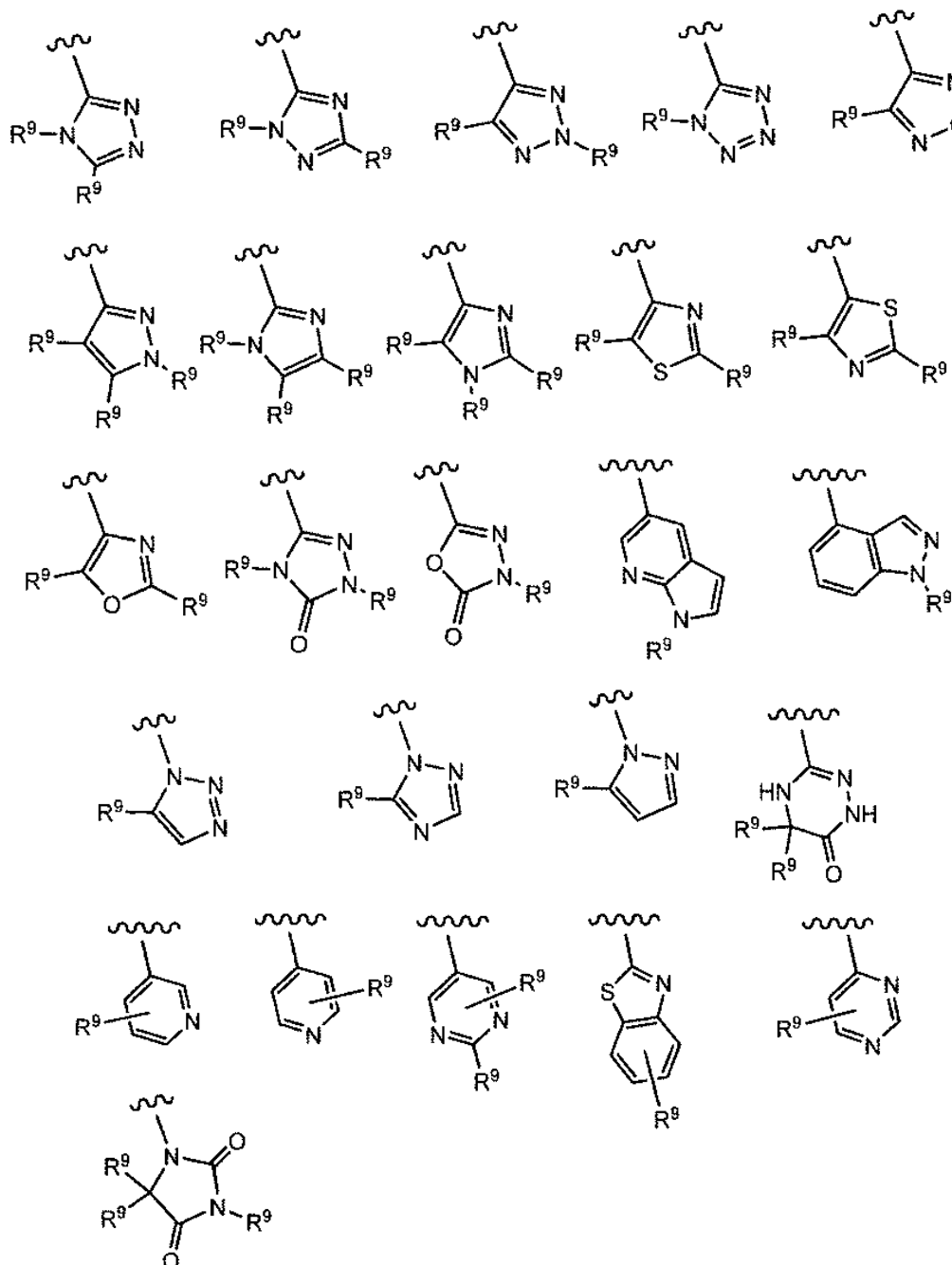
Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que estos están unidos forman morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, o indolinilo.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde A es heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ sustituido con -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-

metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, (4-metilpiperazin-1-il)carboxamida, $-\text{CH}_2(1\text{H}-1,2,4\text{-triazol-5-il})$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilo.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde A es un heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ seleccionado de entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, furanilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, 4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6(1H)-ona, tetrazolilo, pirrolo[2,3-b]-piridinilo, indazolilo, 3,4-dihidroquinolinilo, y benzo[d]tiazol.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde A está seleccionado de entre las estructuras:

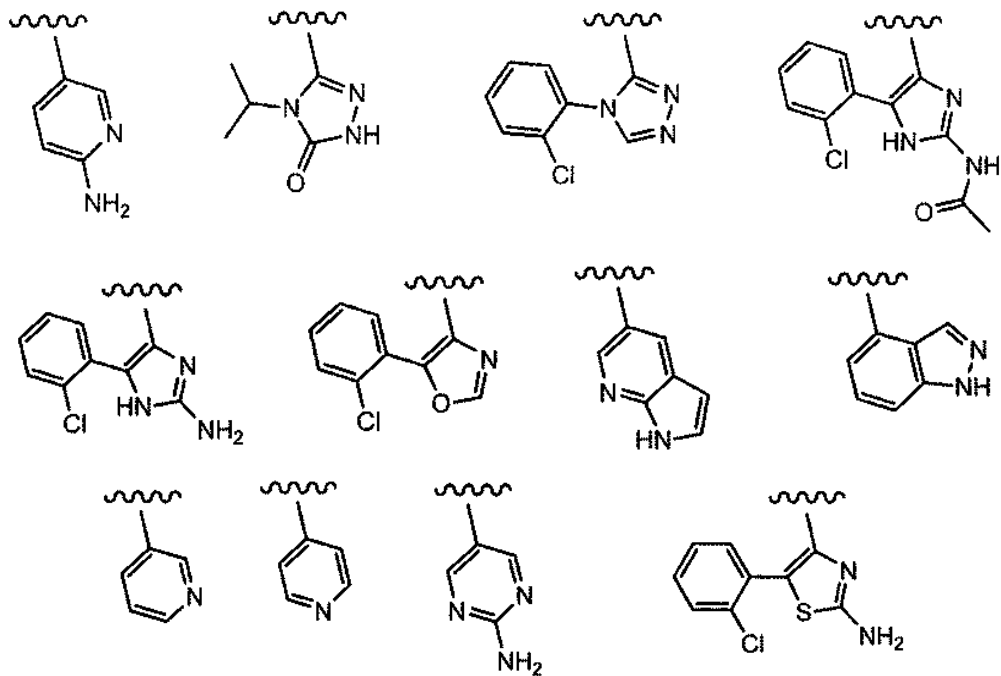


en donde R^9 está seleccionado de forma independiente de entre H, F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-morfolinilo, morfolin-4-il-etilo, bencilo, y fenilo, en donde bencil y fenil están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 1-metilpiperid-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo,

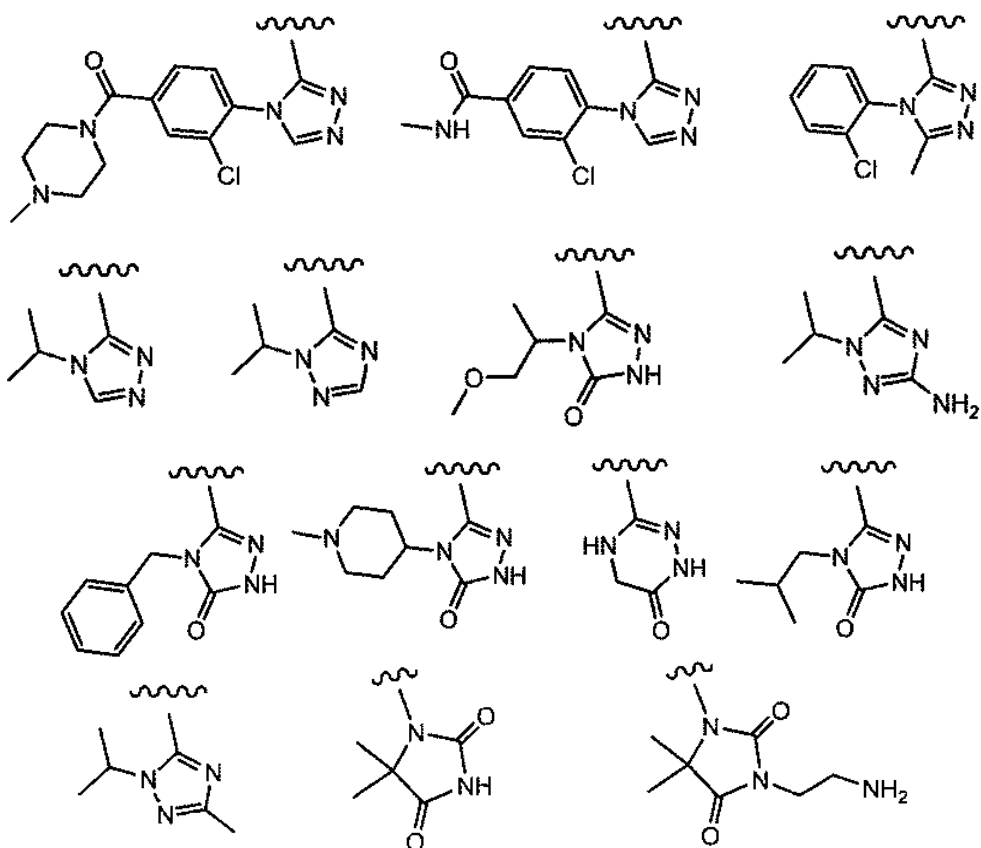
y 4-morfolinilo; y en donde la línea ondulada indica el sitio de unión, por ejemplo aquellos compuestos en los que R⁸ es -CH(CH₃)₂.

Las realizaciones de referencia a modo de ejemplo incluyen en donde A está seleccionado de entre las estructuras:

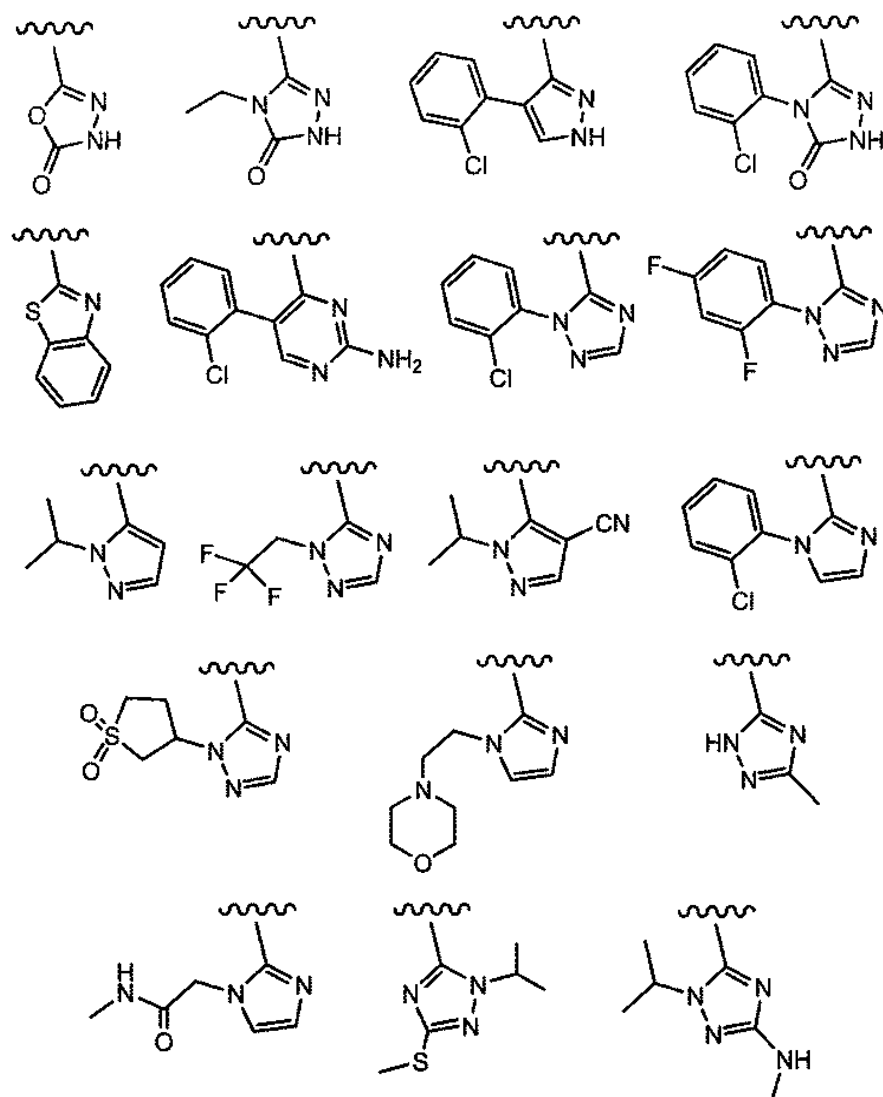
5



10



15



5

en donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

10

La determinación de la actividad de la quinasa PI3 de un compuesto de la Fórmula I es posible por un gran número de métodos de detección directos e indirectos. Se han sometido a ensayo ciertos compuestos a modo de ejemplo descritos en el presente documento para determinar su actividad de unión a PI3K sobre p11 α (alfa) y otra isoforma (ejemplo 601) y la actividad "*in vitro*" frente a células tumorales (ejemplo 602). Ciertos compuestos a modo de ejemplo de la invención tienen unos valores de Cl_{50} de actividad de unión a PI3K de menos de 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tienen unos valores de Cl_{50} de actividad basada en células tumorales de menos de 100 nM.

15

20

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I se mide mediante: el establecimiento de una línea celular tumoral proliferativa de un mamífero en un medio de cultivo celular, la adición de un compuesto de la Fórmula I, el cultivo de las células durante un período de tiempo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y la medición de la viabilidad celular (ejemplo 602). Se usan ensayos de basados en células "*in vitro*" para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (Cl_{50}), la citotoxicidad (CE_{50}) y la inducción de la apoptosis (activación de la caspasa).

25

30

La potencia "*in vitro*" de los compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I se mide mediante un ensayo de proliferación celular, el ensayo de viabilidad celular de luminiscencia CellTiter-Glo®, facilitado comercialmente por la empresa Promega Corp., Madison, WI (ejemplo 602). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de la luciferasa de los coleópteros (US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en el cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch y col., *J. Immunol. Meth.* 160, 81 - 88, 1993; US 6602677). El ensayo CellTiter-

Glo® se lleva a cabo en un formato de 96 o 384 pocillos, lo que lo hace susceptible de una exploración automatizada de alto rendimiento (HTS) (Cree y col., *AntiCancer Drugs* 6, 398 - 404, 1995). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición de un solo reactivo (el reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en un medio complementado con suero. No se requieren el lavado celular, la retirada del medio ni múltiples etapas de pipeteo. Este sistema permite detectar cantidades tan pequeñas como 15 células / pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de la adición del reactivo y el mezclado.

El formato “añadir - mezclar - medir” homogéneo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad del ATP presente. La cantidad del ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente “de tipo brillo”, producida por la reacción de la luciferasa, que por lo general tiene una vida media superior a cinco horas, en función del tipo de célula y del medio que se usa. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (RLU, *relative luminescence units*). El sustrato, la luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por la luciferasa de la luciérnaga recombinante con una conversión concomitante del ATP en el AMP y la generación de fotones. La vida media prolongada elimina la necesidad de usar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o por lotes de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular se puede usar con varios formatos de múltiples pocillos, por ejemplo con el formato de 96 pocillos o de 384 pocillos. Los datos se pueden registrar mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes con cámara CCD. La salida de luminiscencia se presenta como unidades relativas de luz (RLU, *relative light units*), medidas con el tiempo.

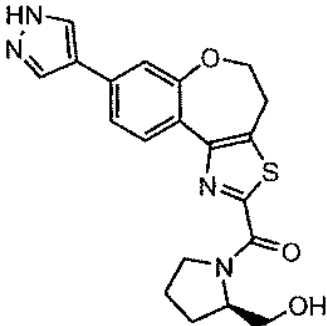
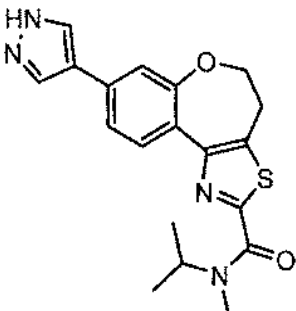
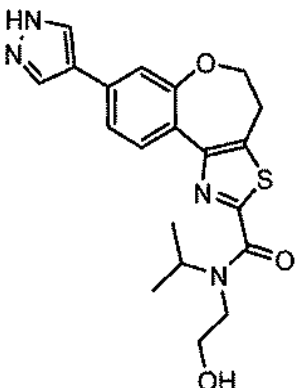
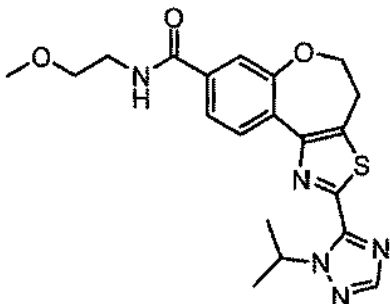
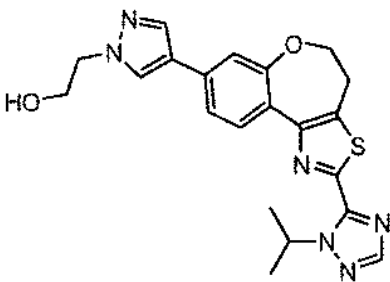
Los efectos antiproliferativos de los compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I se miden mediante un ensayo CellTiter-Glo® (ejemplo 602) frente a diversas líneas celulares tumorales. Los valores de potencia de CE₅₀ se establecen para los compuestos sometidos a ensayo. El intervalo de las actividades de potencia sobre células “*in vitro*” es de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 µM. Ciertos compuestos sometidos a ensayo tienen unos valores de CE₅₀ de menos de 1 micromolar (1 µM) para interrumpir la proliferación de ciertas líneas celulares tumorales.

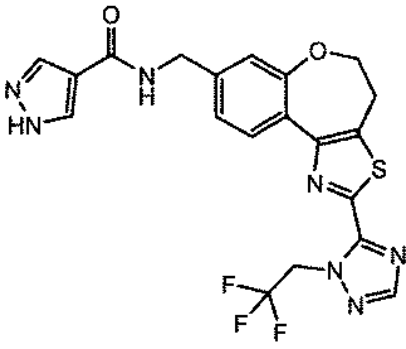
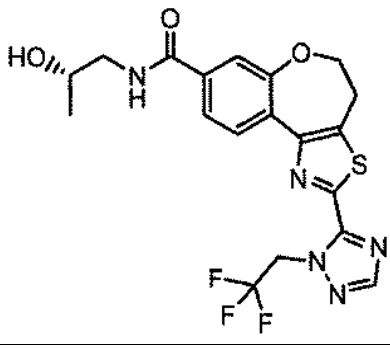
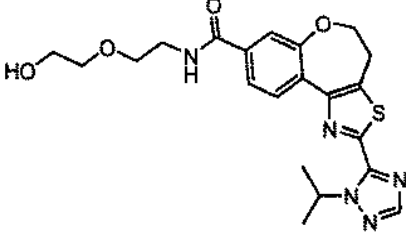
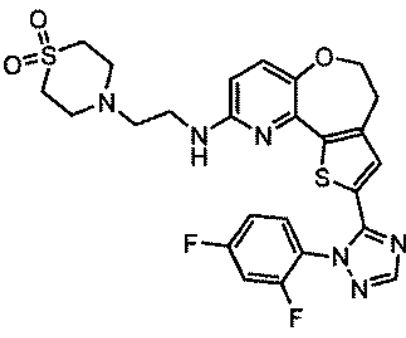
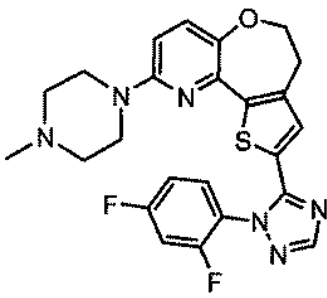
Se miden ciertas propiedades ADME para ciertos compuestos a modo de ejemplo mediante unos ensayos que incluyen: la permeabilidad de la Caco-2 (ejemplo 603), la eliminación de hepatocitos (ejemplo 604), la inhibición del citocromo P450 (ejemplo 605), la inducción del citocromo P450 (ejemplo 606), la unión sobre las proteínas del plasma (ejemplo 607) y el bloqueo del canal del hERG (ejemplo 608).

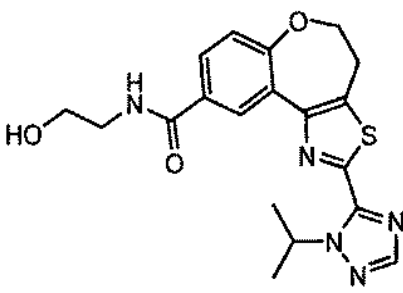
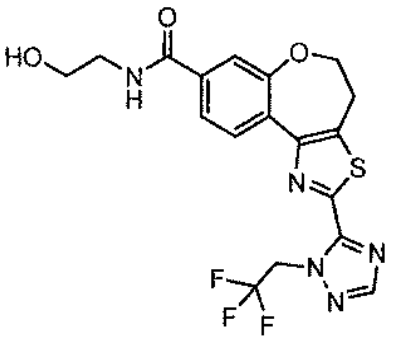
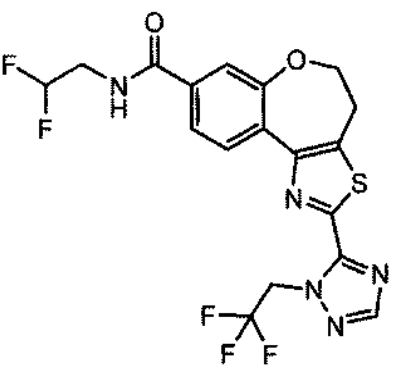
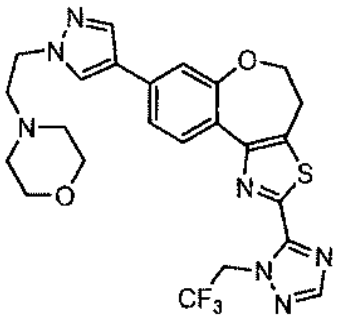
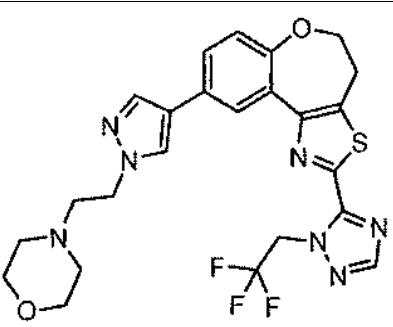
Se someten a ensayo ciertos compuestos a modo de ejemplo para determinar la eficacia mediante unos estudios de escalado de dosis mediante la administración en modelos de ratón Taconic sin pelo por xenoinjerto de tumor (ejemplo 609). En el modelo de línea celular MDA-MB-361.1 de cáncer de mama en ratones se administran ciertos compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I junto con el vehículo (MCT, control negativo). Se mide el retraso del crecimiento tumoral con unas dosis orales de 50 y de 100 mg / kg durante 21 días. Como un indicador de seguridad se miden los cambios de peso corporal durante el transcurso del tratamiento. El tratamiento en el modelo de ratón MDA-MB-361.1 con ciertos compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I da lugar a la interrupción del crecimiento tumoral, la inhibición o la regresión cuando se dosifican por vía oral durante 21 días.

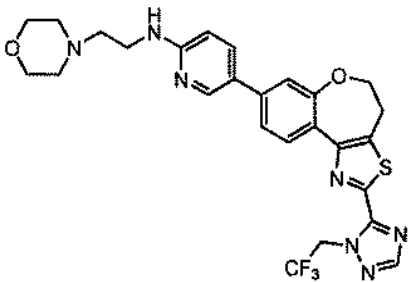
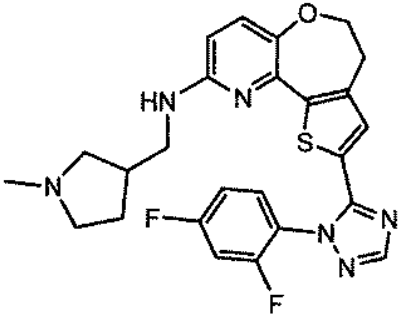
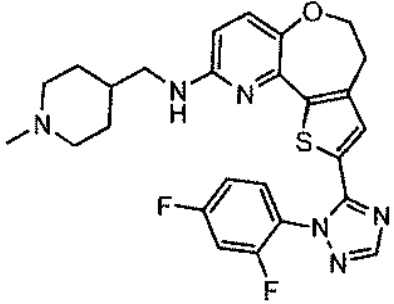
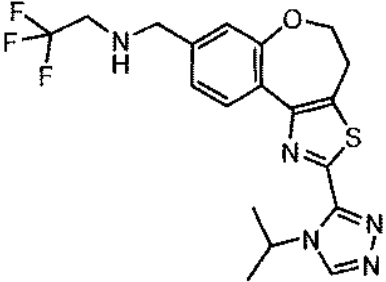
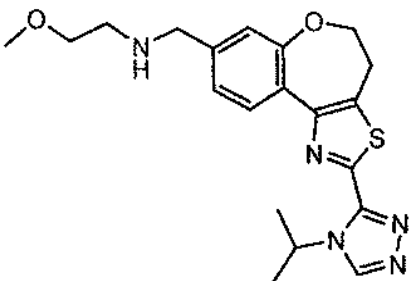
Los compuestos de la Fórmula I a modo de ejemplo con n.º 101 - 512 en la Tabla 1 y con n.º 513 - 548 en la Tabla 2, se fabrican, se caracterizan y se someten a ensayo para determinar la inhibición de la PI3K alfa (CI₅₀ de la p110 alfa de menos de 1 micromolar, µM) y la selectividad de acuerdo con los métodos de la presente invención y tienen las siguientes estructuras y los nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Por ejemplo, el compuesto 101 tiene una CI₅₀ de 0,031 micromoles; el compuesto 102 tiene una CI₅₀ de 0,0051 micromoles; el compuesto 103 tiene una CI₅₀ de 0,0018 micromoles; el compuesto 106 tiene una CI₅₀ de 0,0057 micromoles; el compuesto 109 tiene una CI₅₀ de 0,0013 micromoles; el compuesto 127 tiene una CI₅₀ de 0,00005 micromoles; el compuesto 147 tiene una CI₅₀ de 0,021 micromoles; el compuesto 151 tiene una CI₅₀ de 0,00020 micromoles; y el compuesto 153 tiene una CI₅₀ de 0,058 micromoles.

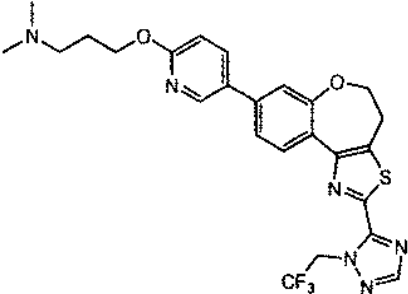
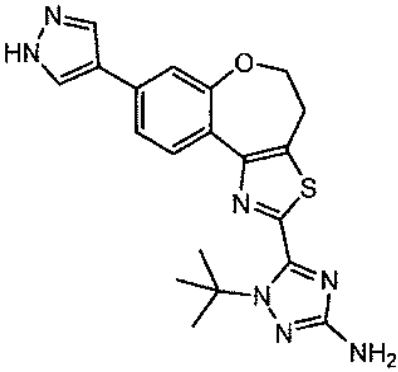
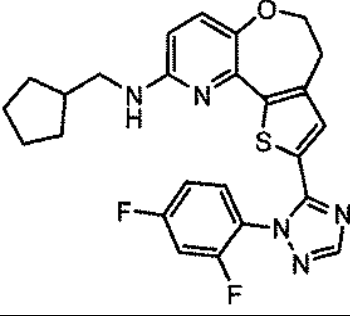
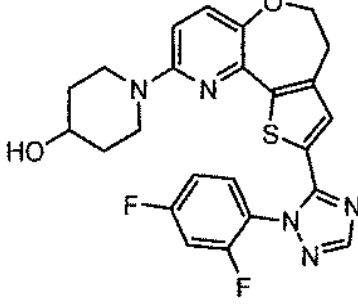
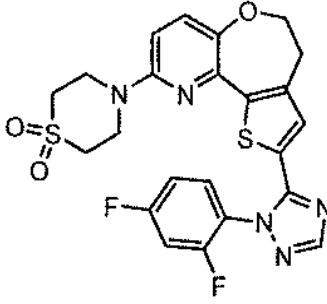
Tabla 1. Todos los compuestos, excepto el compuesto 127, son compuestos de referencia.

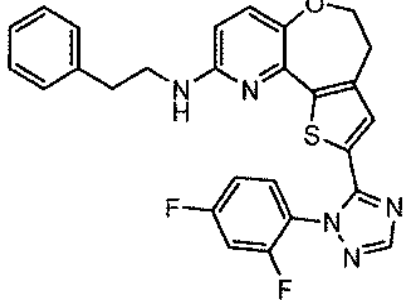
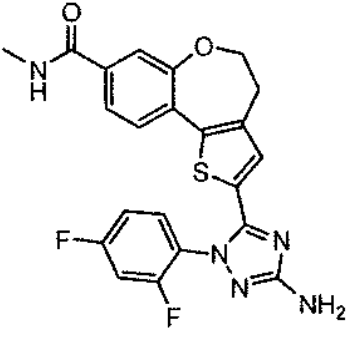
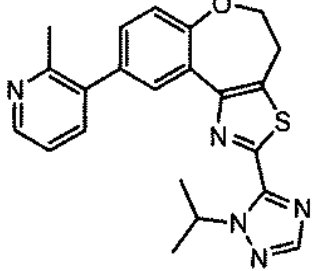
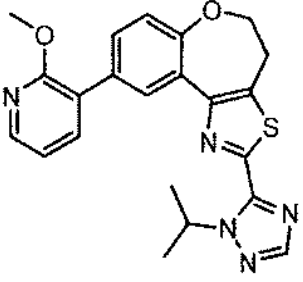
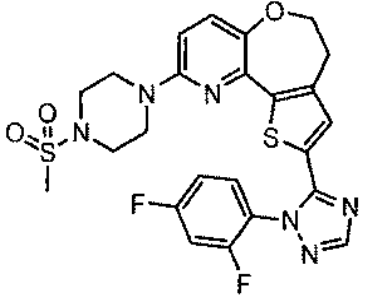
n.º	Estructura	Nombre
101		((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
102		isopropil-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
103		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
104		(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
105		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol

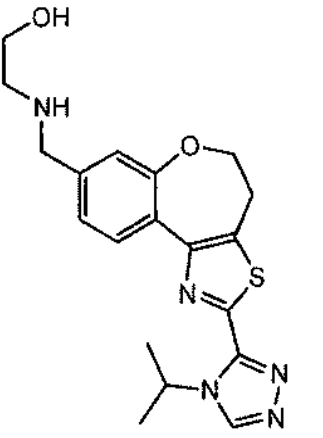
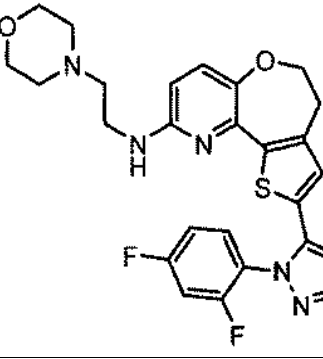
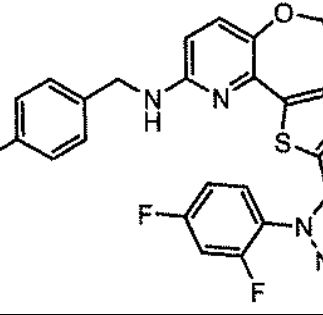
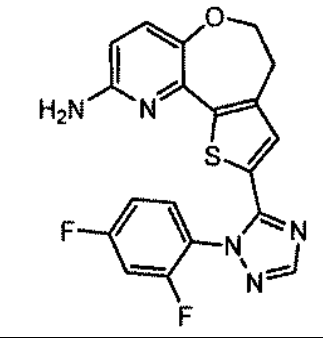
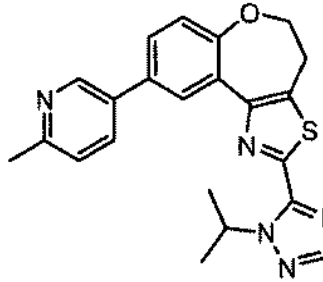
n.º	Estructura	Nombre
106		{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil-amida del ácido 1H-Pirazol-4-carboxílico
107		((S)-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-carboxílico
108		[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-carboxílico
109		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-[2-(1,1 -dioxo-1S-tiomorfolin-4-il)-etil]-amina
110		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-metil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

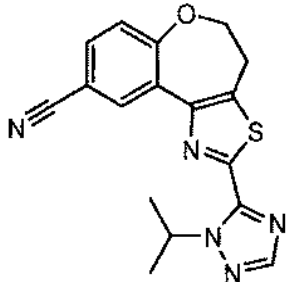
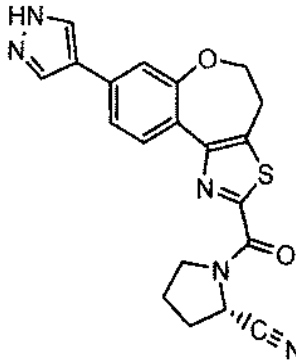
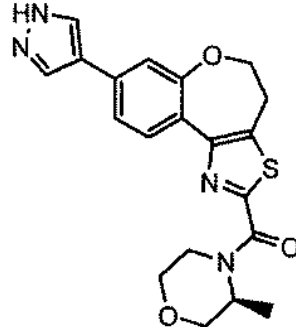
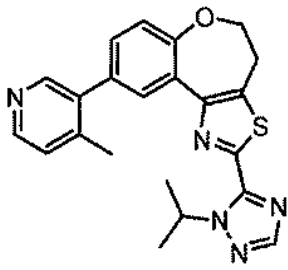
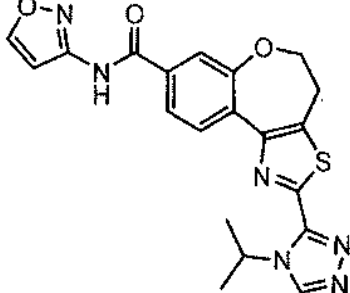
n.º	Estructura	Nombre
111		(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico
112		(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
113		(2,2-difluoro-etil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
114		8-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]- 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
115		9-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]- 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

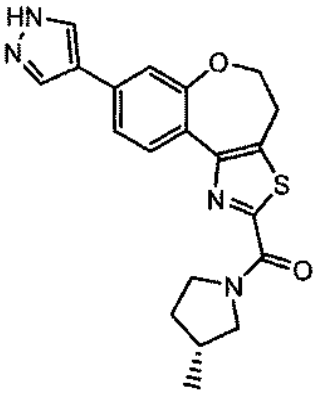
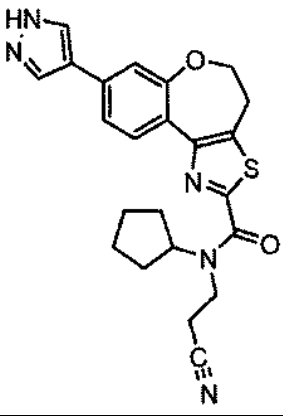
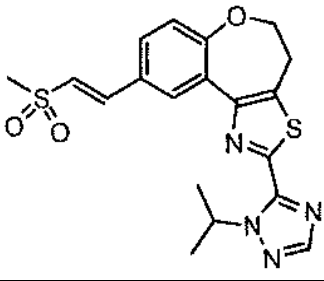
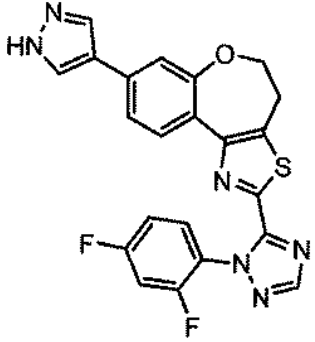
n.º	Estructura	Nombre
116		(2-Morfolin-4-il-etil)-(5-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-piridin-2-il)-amina
117		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amina
118		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina
119		[2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina
120		[2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina

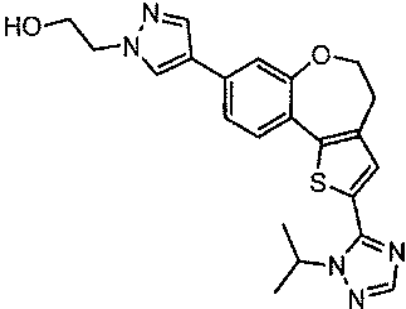
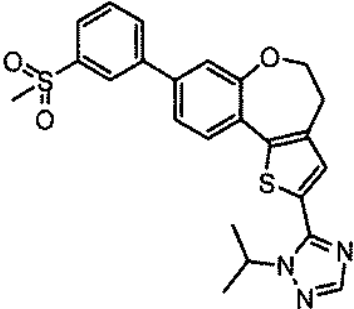
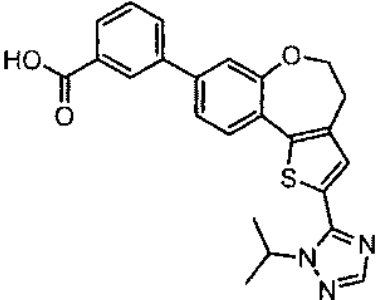
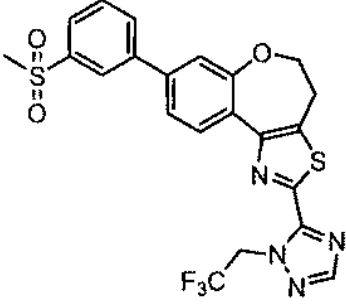
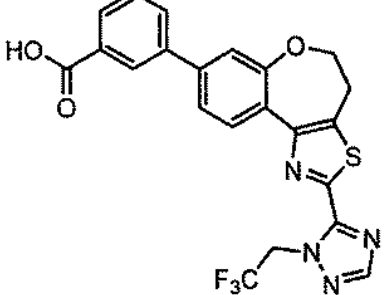
n.º	Estructura	Nombre
121		Dimetil-[3-(5-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-piridin-2-iloxi)-propil]-amina
122		1-terc-Butil-5-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina
123		Ciclopentilmetil-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-amina
124		1-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-4-ol
125		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(1,1-dioxo-S-tiomorfolin-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

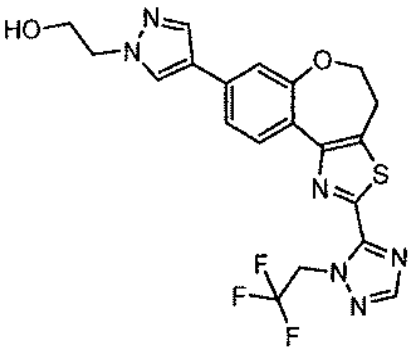
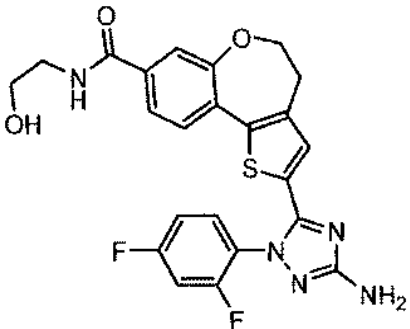
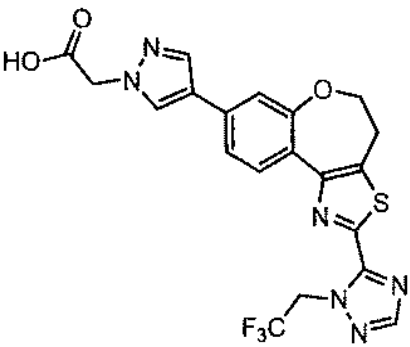
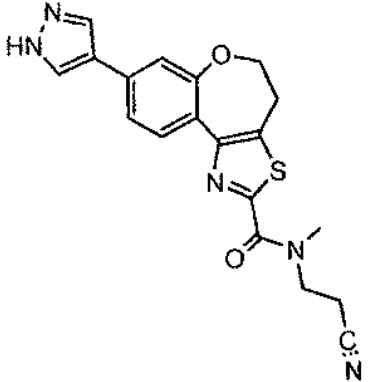
n.º	Estructura	Nombre
126		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-fenetil-amina
127		2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
128		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
129		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
130		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

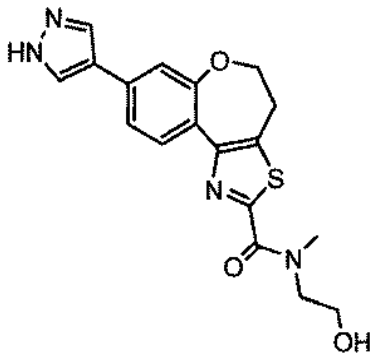
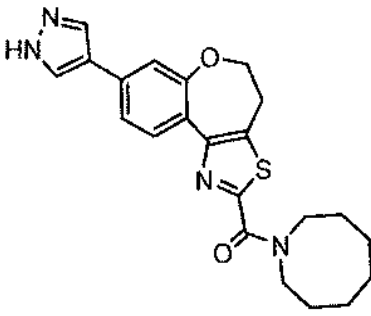
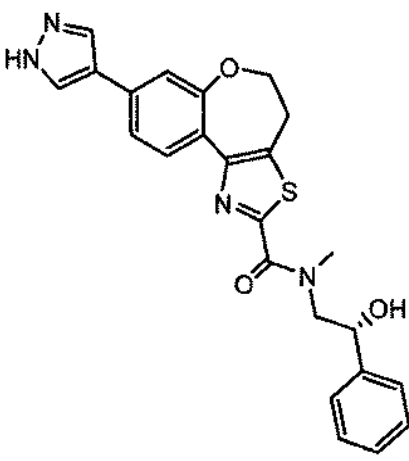
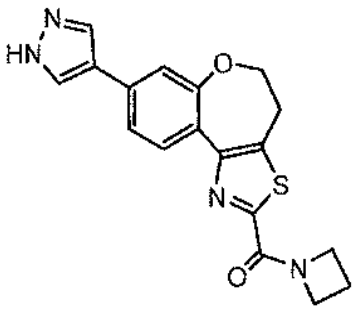
n.º	Estructura	Nombre
131		2-[[2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-amino]-etanol
132		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina
133		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-(4-metoxi-bencil)-amina
134		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamina
135		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

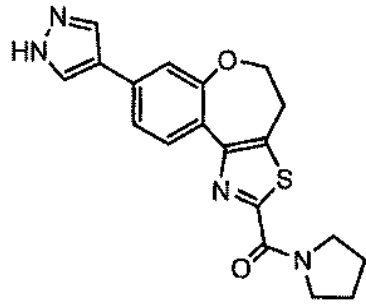
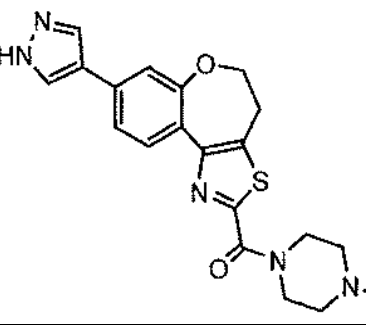
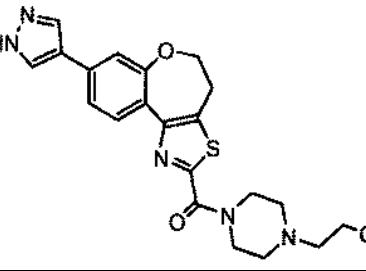
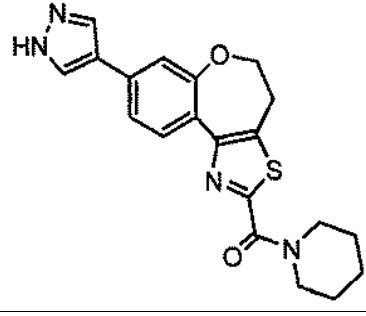
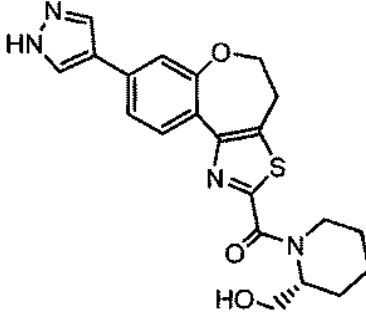
n.º	Estructura	Nombre
136		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo
137		(S)-1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo
138		((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
139		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
140		isoxazol-3-ilamida del ácido 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

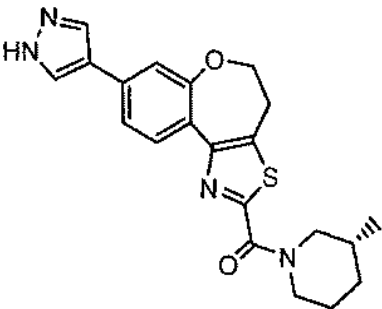
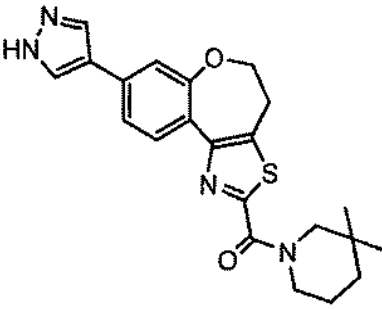
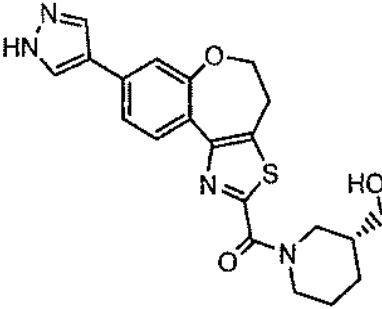
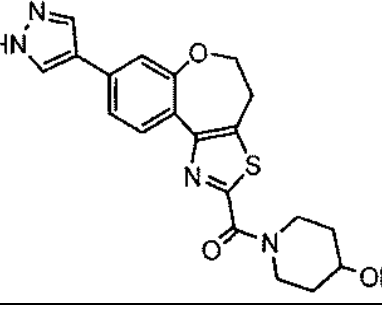
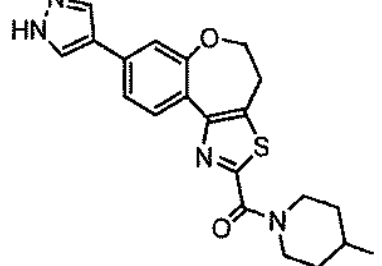
n.º	Estructura	Nombre
141		((R)-3-Metil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
142		(2-ciano-etil)-ciclopentil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
143		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-((E)-2-metanosulfonil-vinil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
144		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

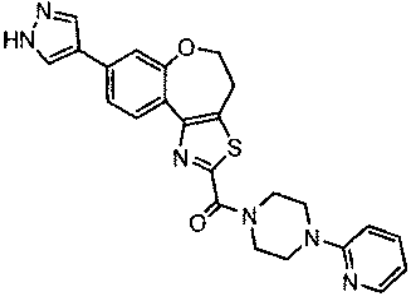
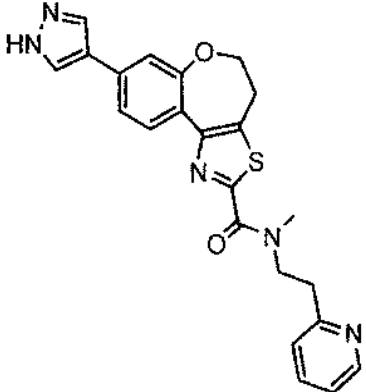
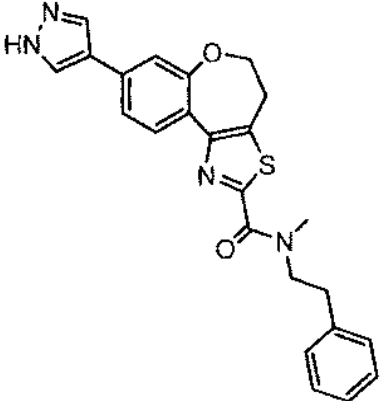
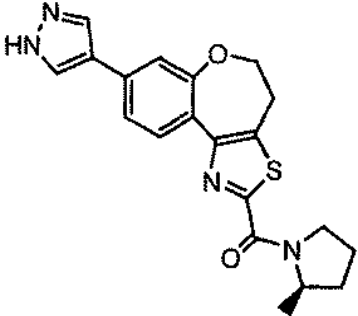
n.º	Estructura	Nombre
145		2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
146		1-isopropil-5-(8-(3-(metilsulfonil)fenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol
147		ácido 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)benzoico
148		8-(3-Metanosulfonil-fenil)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
149		ácido 3-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-benzoico

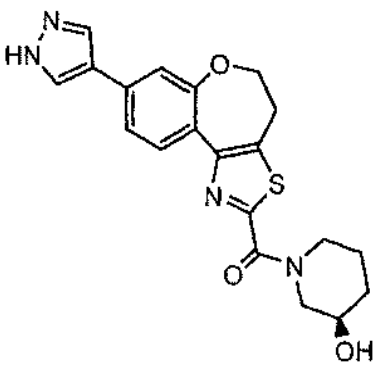
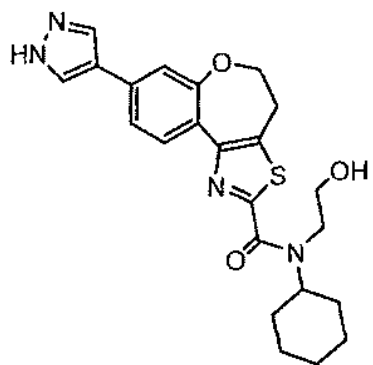
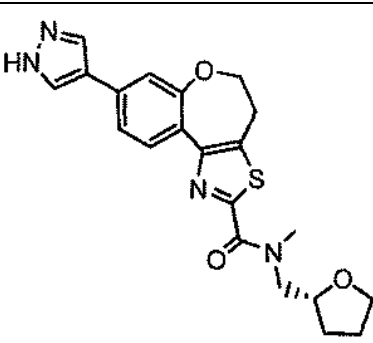
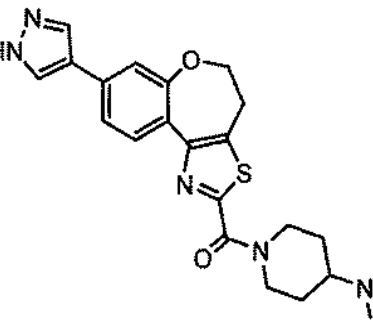
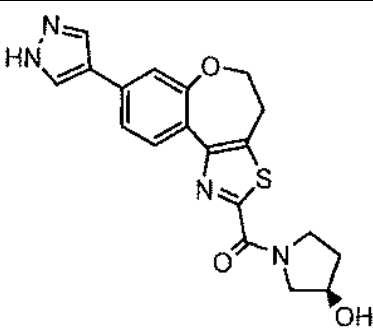
n.º	Estructura	Nombre
150		2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol
151		2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida
152		ácido (4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acético
153		(2-ciano-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

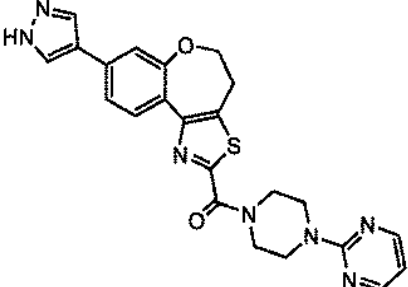
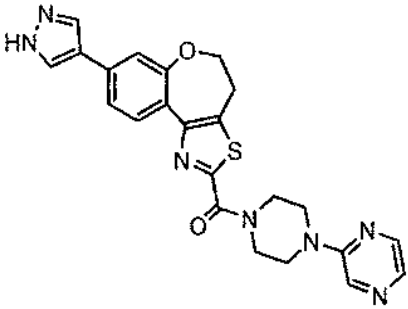
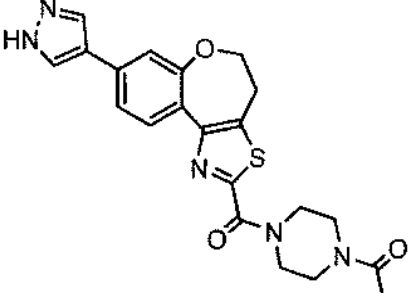
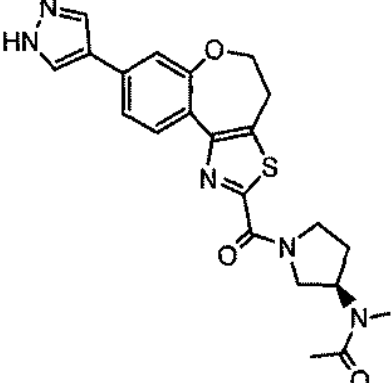
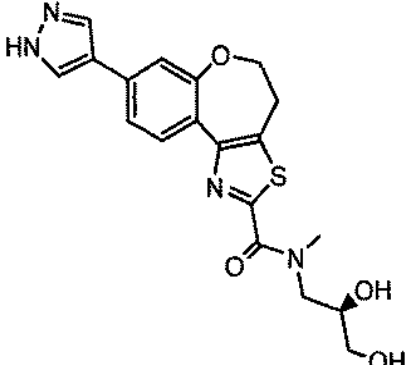
n.º	Estructura	Nombre
154		(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
155		Azocan-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
156		((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-carboxílico
157		Azetidin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

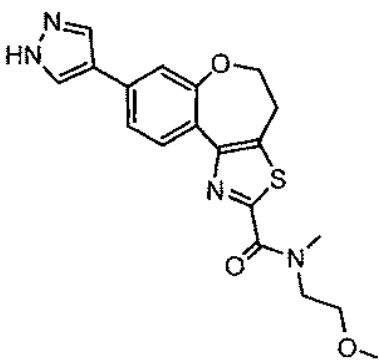
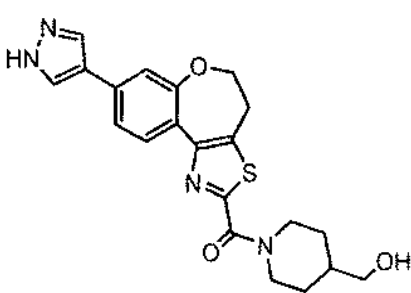
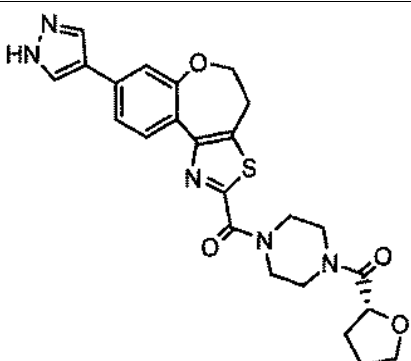
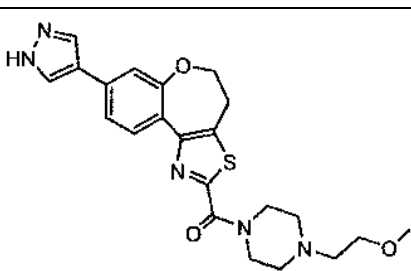
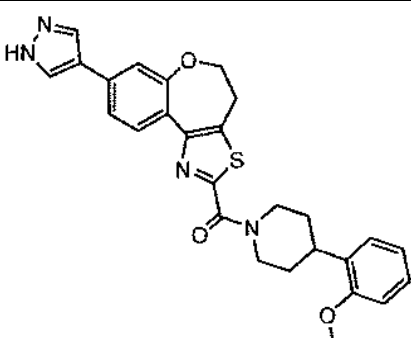
n.º	Estructura	Nombre
158		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona
159		(4-Metil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
160		[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
161		Piperidin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
162		((R)-2-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

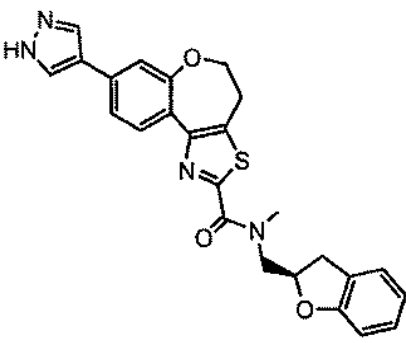
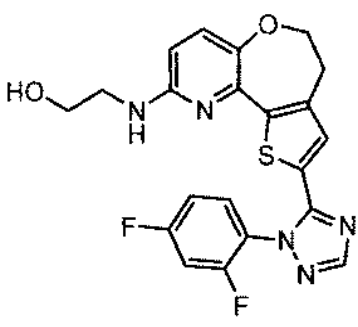
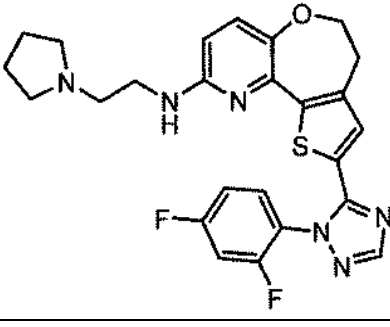
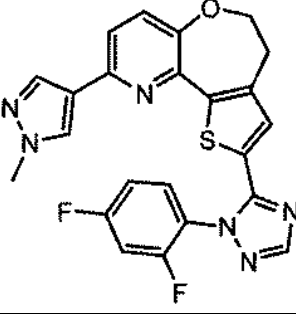
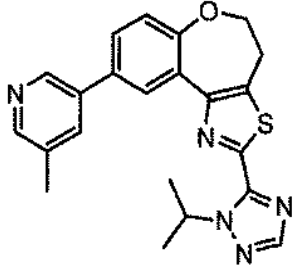
n.º	Estructura	Nombre
163		((R)-3-Metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
164		(3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
165		((R)-3-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
166		(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
167		(4-Metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

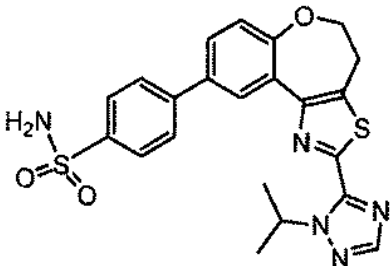
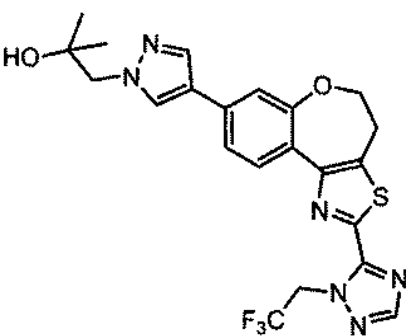
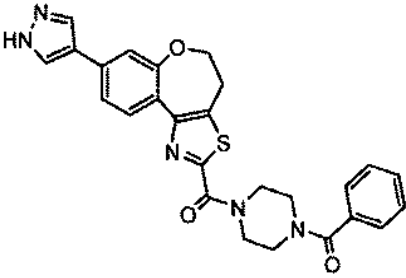
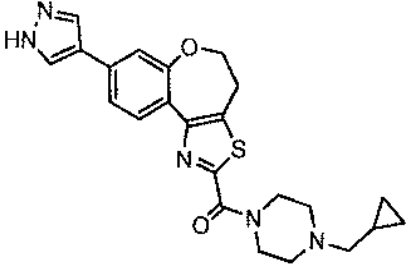
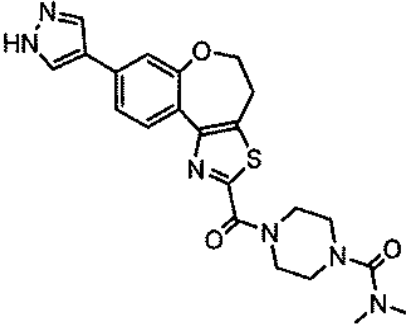
n.º	Estructura	Nombre
168		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona
169		metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
170		metil-fenetil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
171		((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

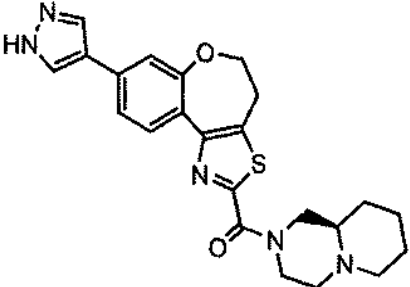
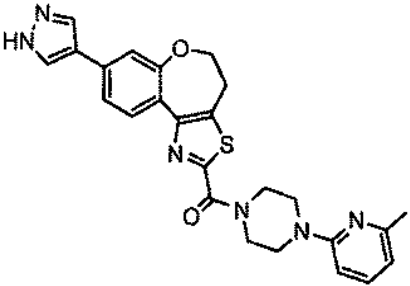
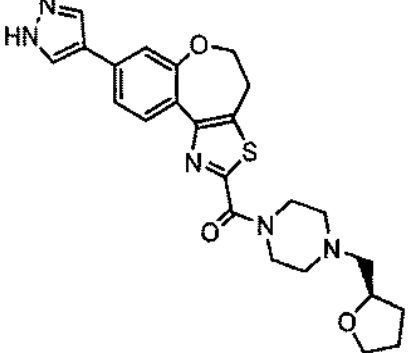
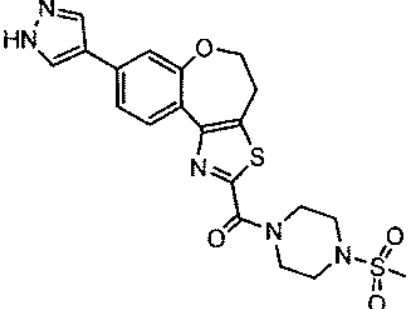
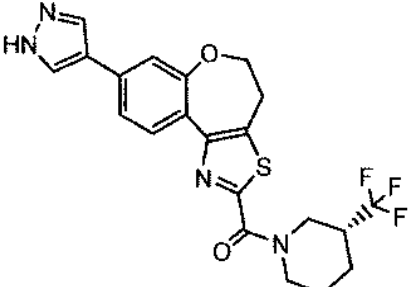
n.º	Estructura	Nombre
172		((R)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
173		ciclohexil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
174		metil-[(R)- 1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
175		(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
176		((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

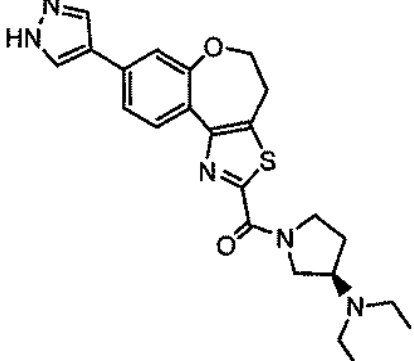
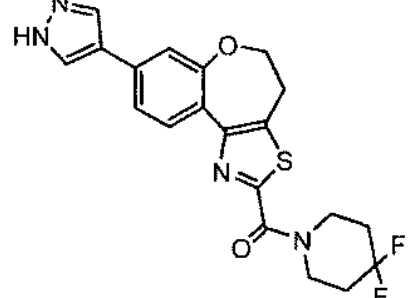
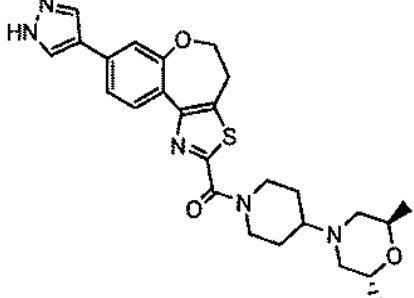
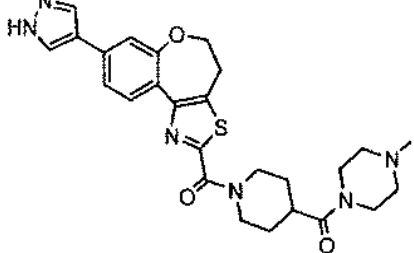
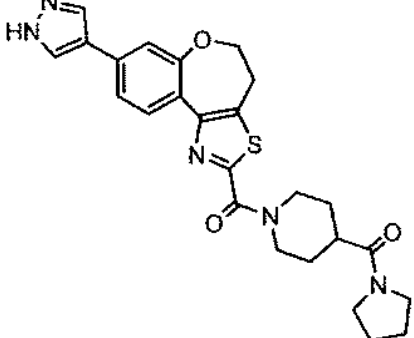
n.º	Estructura	Nombre
177		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona
178		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona
179		1-{4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona
180		N-Metil-N-((R)-1-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida
181		((R)-2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

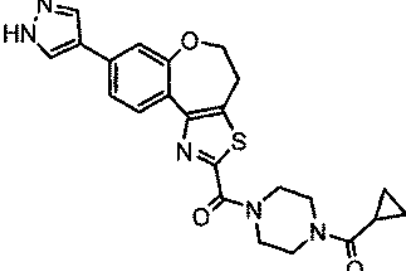
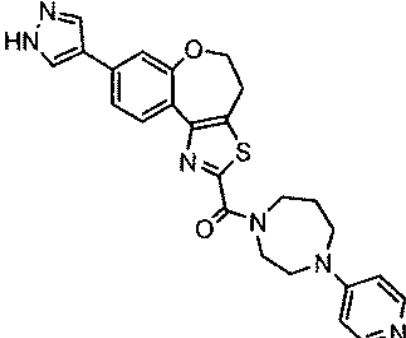
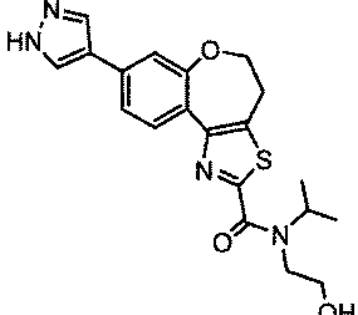
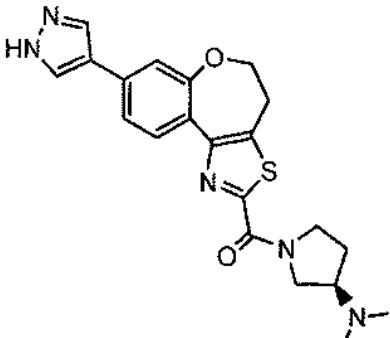
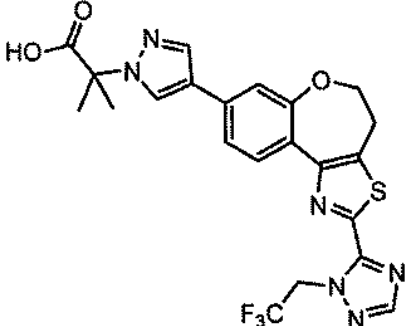
n.º	Estructura	Nombre
182		(2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
183		(4-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
184		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-[4-((R)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona
185		[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
186		[4-(2-Metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

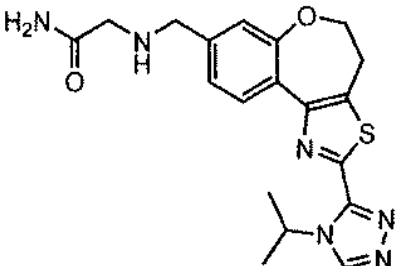
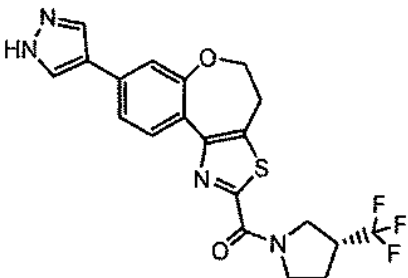
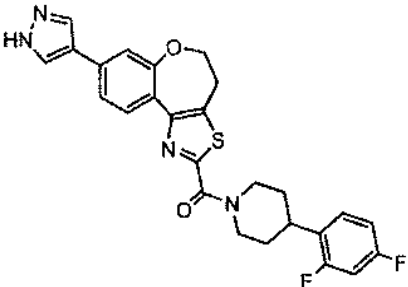
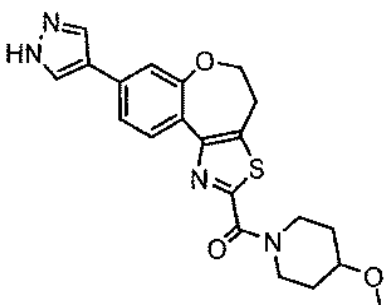
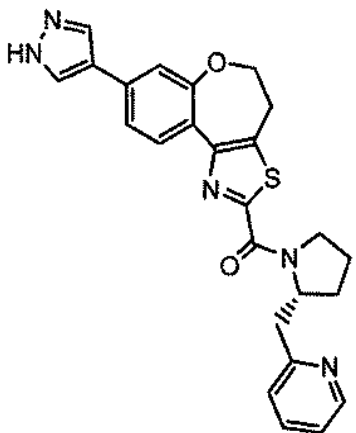
n.º	Estructura	Nombre
187		[(R)-1-(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil]-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
188		2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-etanol
189		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
190		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
191		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

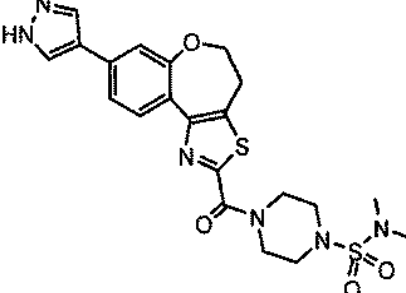
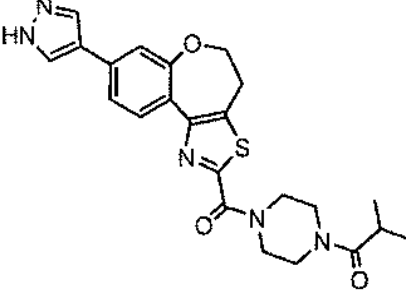
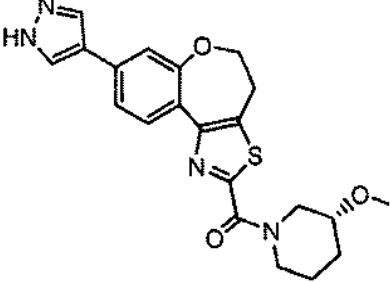
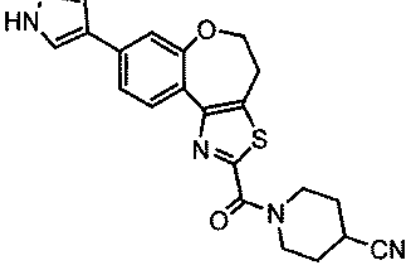
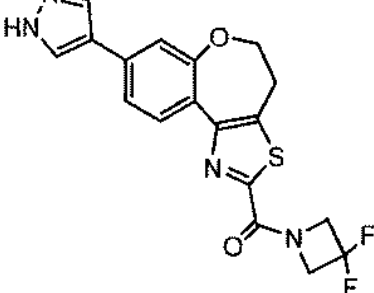
n.º	Estructura	Nombre
192		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-bencenosulfonamida
193		2-Metil-1-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-2-ol
194		(4-Benzoil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
195		(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
196		dimetilamida del ácido 4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico

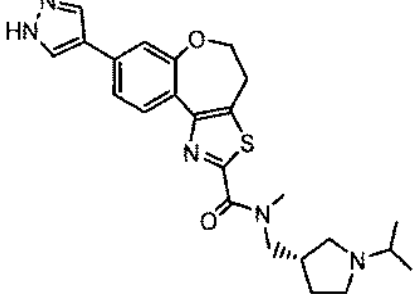
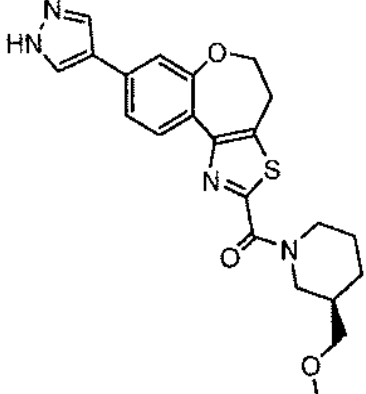
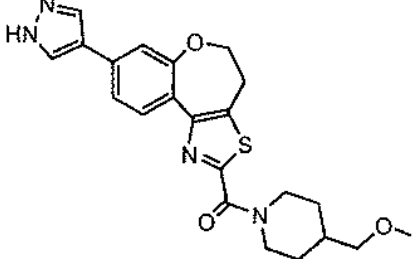
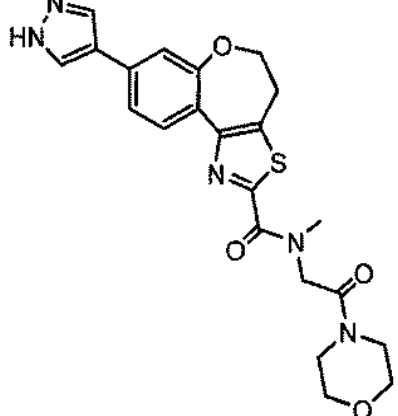
n.º	Estructura	Nombre
197		(R)-Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
198		[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
199		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-{4-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-piperazin-1-il}-metanona
200		(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
201		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-3-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona

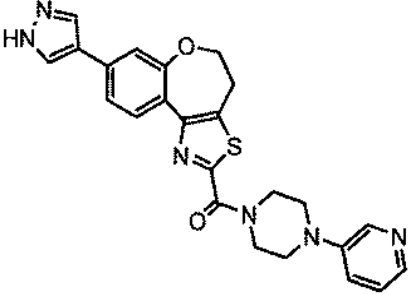
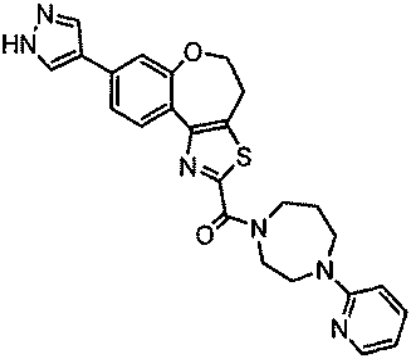
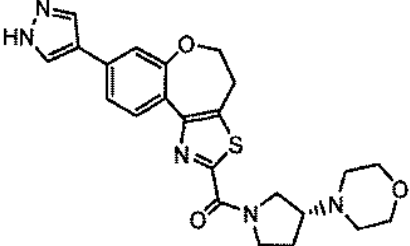
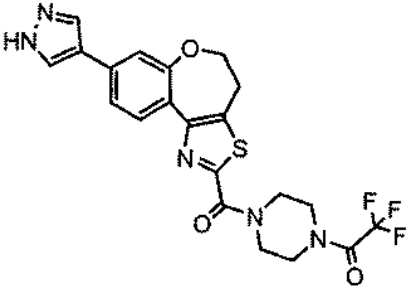
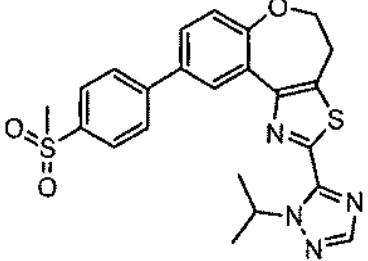
n.º	Estructura	Nombre
202		((R)-3-Dietilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
203		(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
204		[4-((2R,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
205		[4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
206		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona

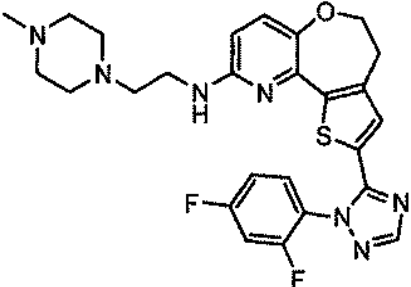
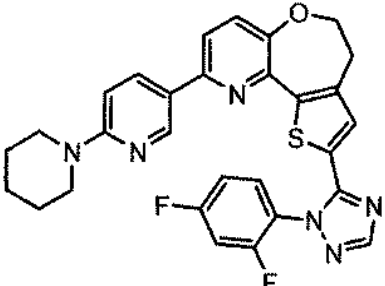
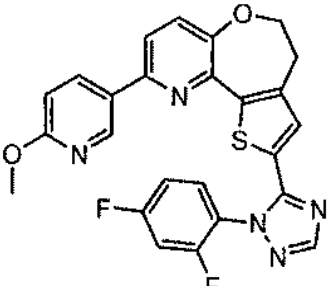
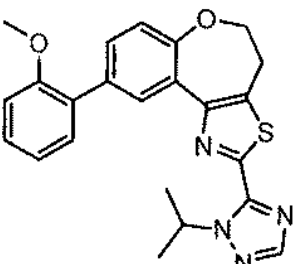
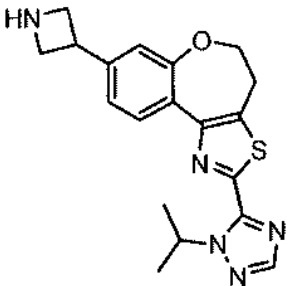
n.º	Estructura	Nombre
207		(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
208		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-4-il-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
209		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
210		((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
211		ácido 2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propiónico

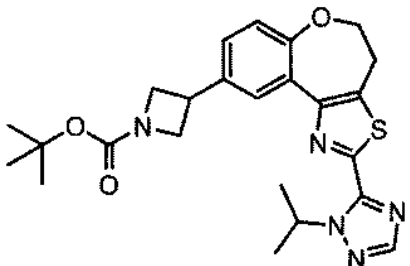
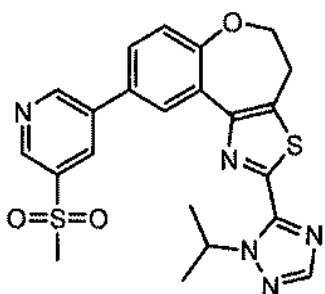
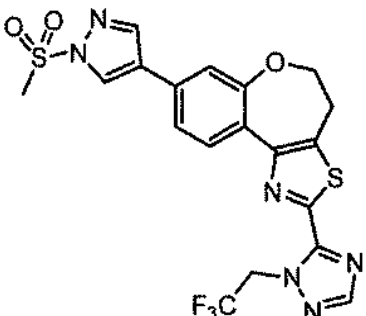
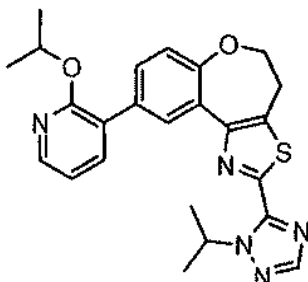
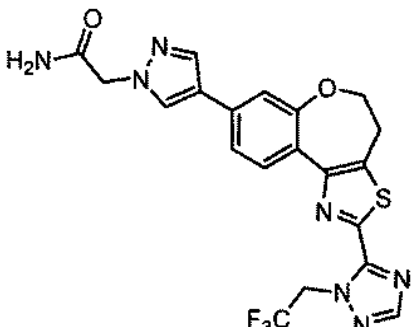
n.º	Estructura	Nombre
212		2-[(2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-amino}-acetamida
213		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona
214		[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
215		(4-Metoxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
216		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-2-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

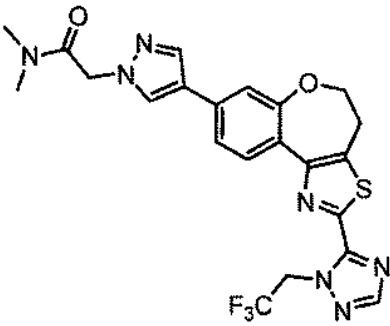
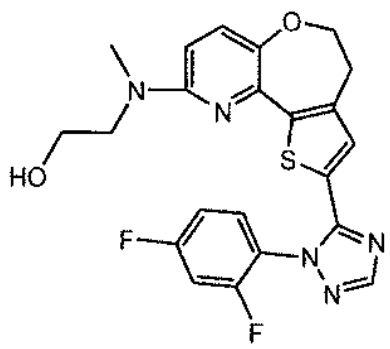
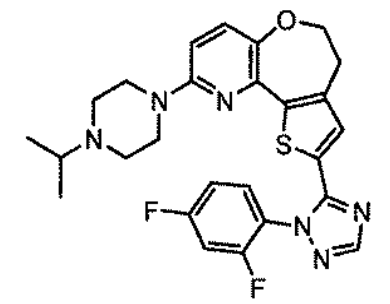
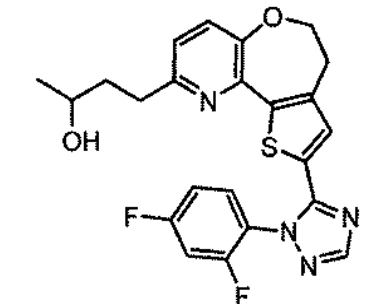
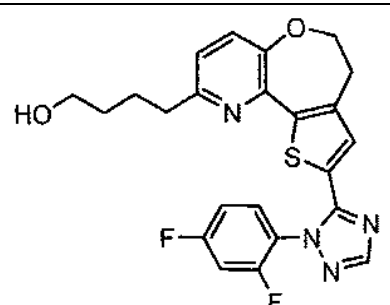
n.º	Estructura	Nombre
217		dimetilamida del ácido 4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazina-1-sulfónico
218		2-Metil-1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona
219		((R)-3-Metoxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
220		1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperidina-4-carbonitrilo
221		(3,3-Difluoro-azetidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona

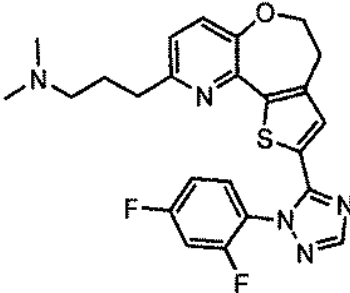
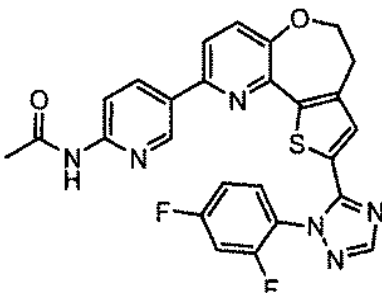
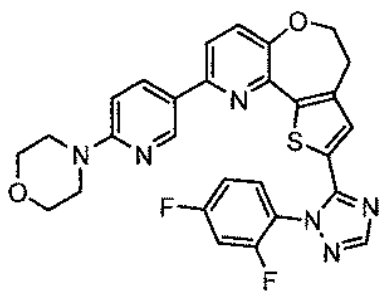
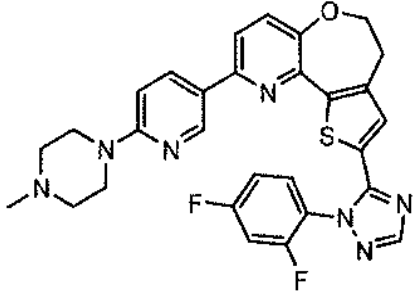
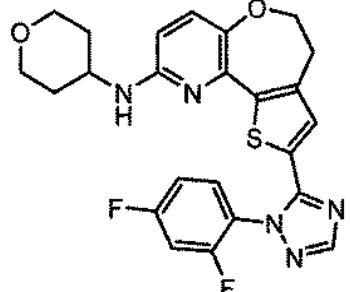
n.º	Estructura	Nombre
222		((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
223		((R)-3-Metoximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
224		(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
225		metil-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

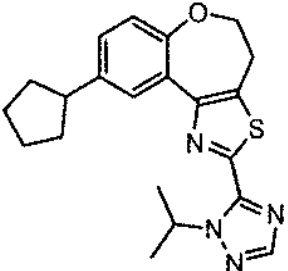
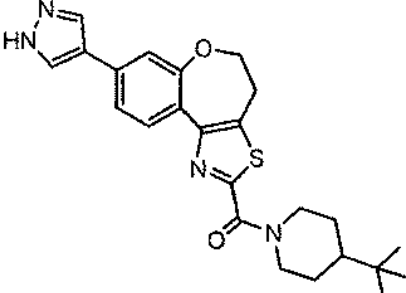
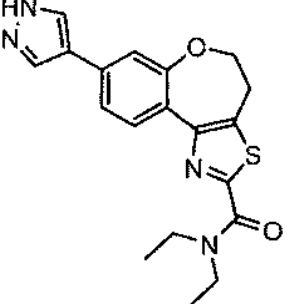
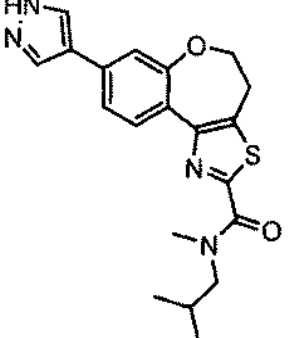
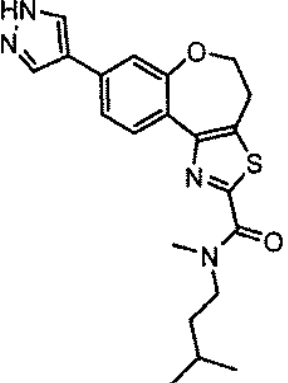
n.º	Estructura	Nombre
226		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona
227		[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
228		((R)-3-Morfolin-4-il-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
229		2,2,2-Trifluoro-1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona
230		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

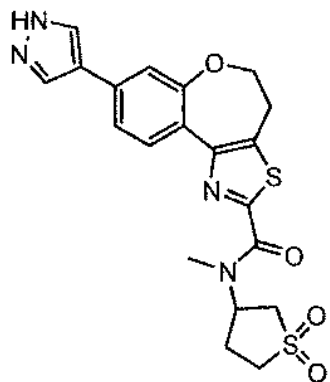
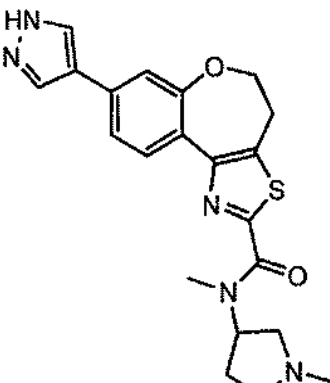
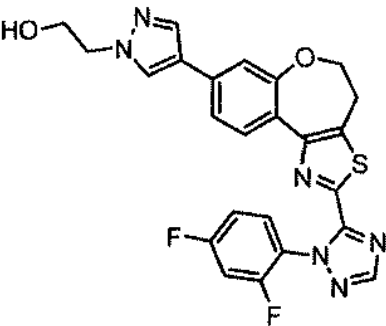
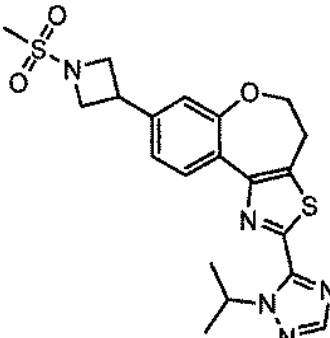
n.º	Estructura	Nombre
231		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina
232		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
233		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
234		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
235		8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

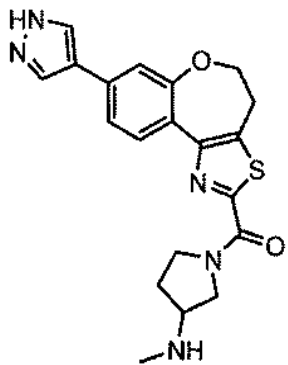
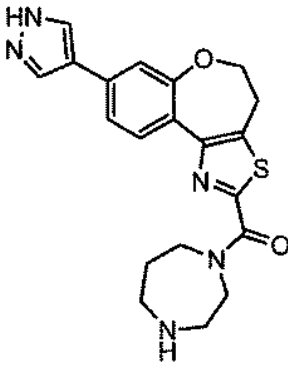
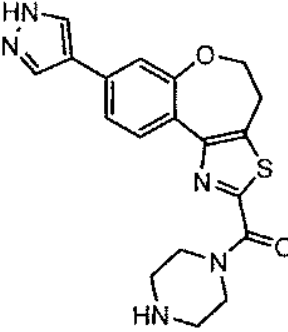
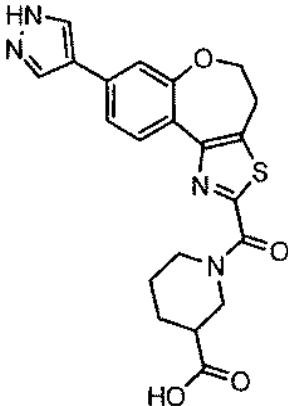
n.º	Estructura	Nombre
236		éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidina-1-carboxílico
237		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
238		8-(1-Metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
239		9-(2-Isopropoxi-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
240		2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acetamida

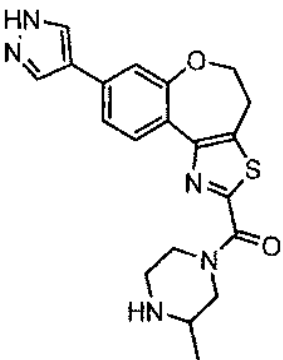
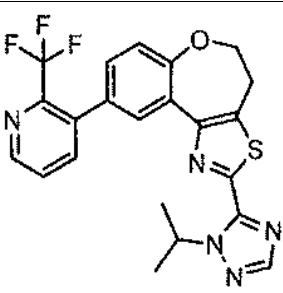
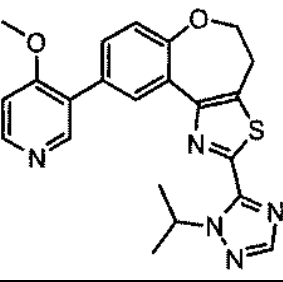
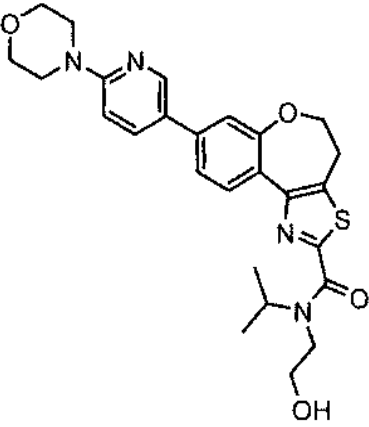
n.º	Estructura	Nombre
241		N,N-Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acetamida
242		2-({2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-metil-amino)-etanol
243		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
244		4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-butan-2-ol
245		4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-butan-1-ol

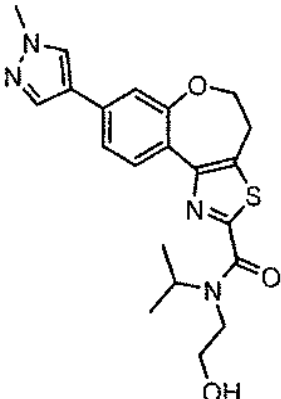
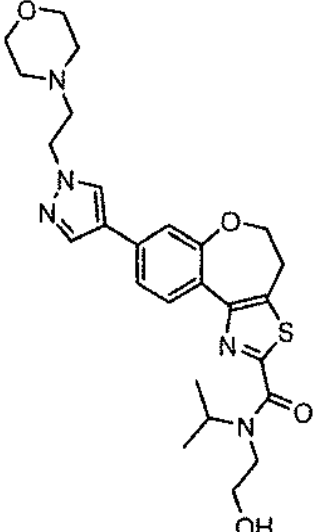
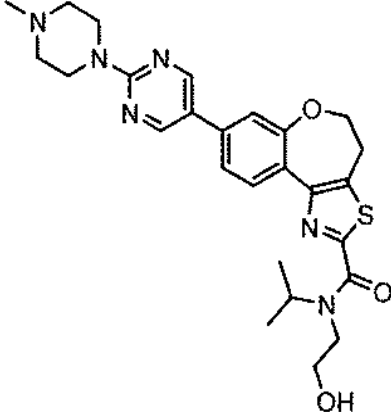
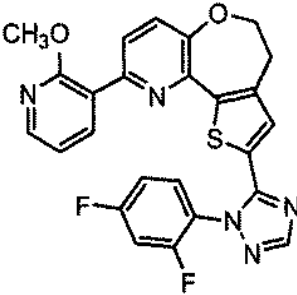
n.º	Estructura	Nombre
246		(3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-propil)-dimetil-amina
247		N-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-acetamida
248		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
249		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
250		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

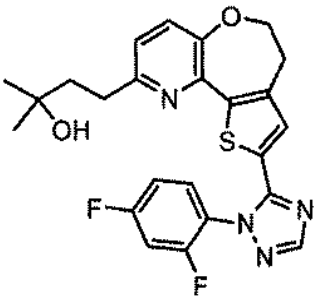
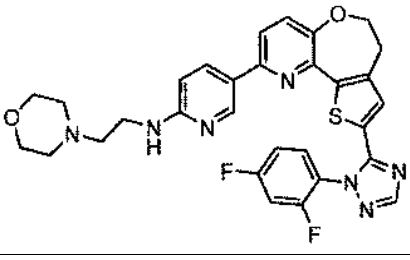
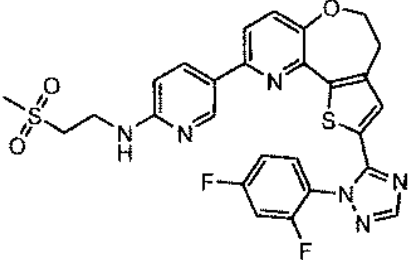
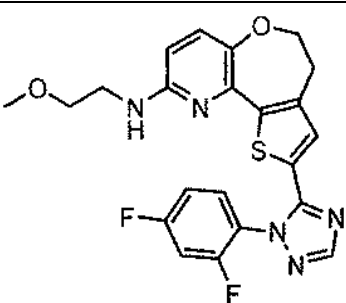
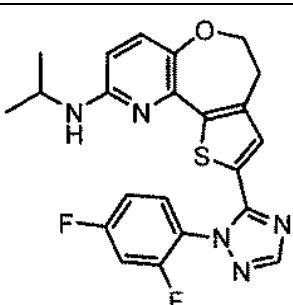
n.º	Estructura	Nombre
251		9-Ciclopentil-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
252		(4-terc-Butil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
253		dietilamida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
254		isobutil-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
255		metil-(3-metil-butil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

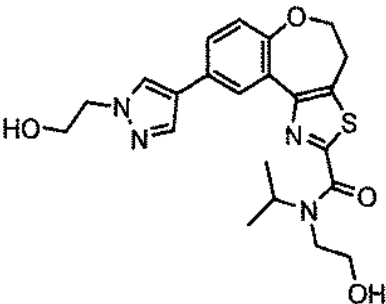
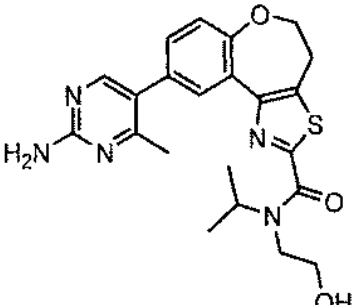
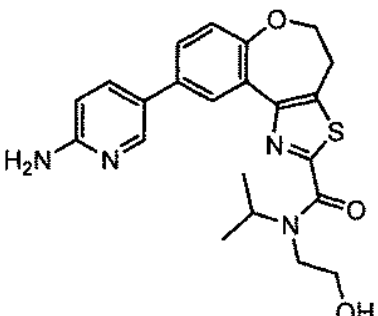
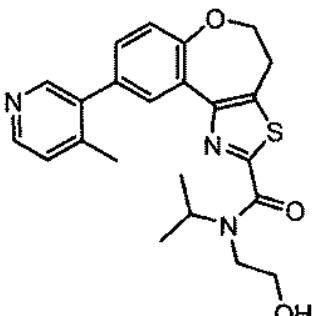
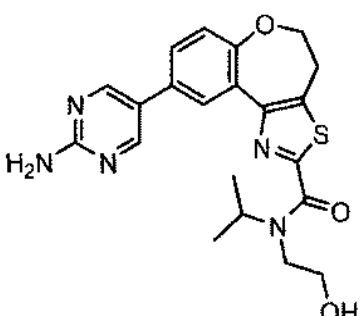
n.º	Estructura	Nombre
256		(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
257		metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
258		2-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol
259		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonil-azetidin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

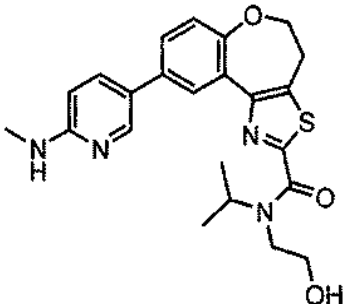
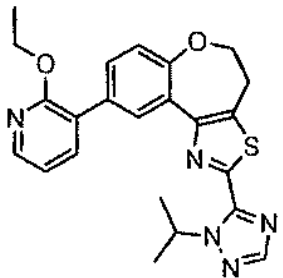
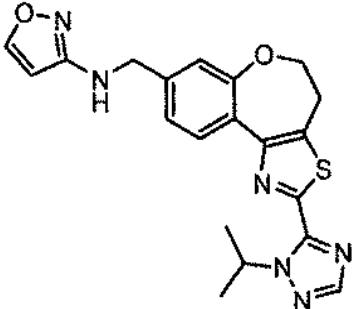
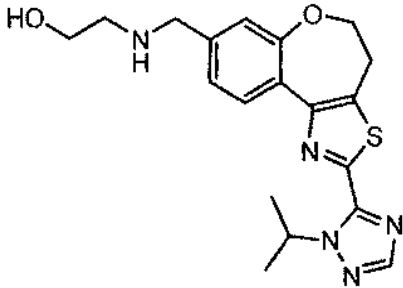
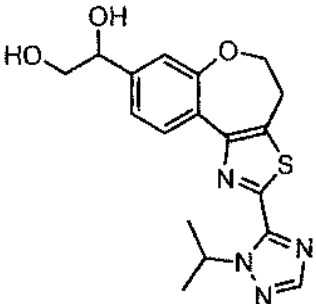
n.º	Estructura	Nombre
260		(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
261		[1,4]Diazepan-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
262		Piperazin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
263		ácido 1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperidina-3-carboxílico

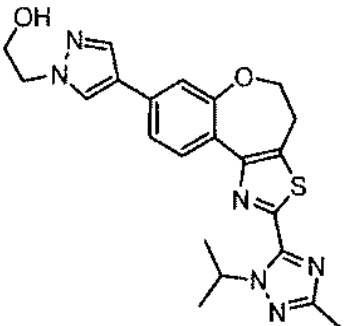
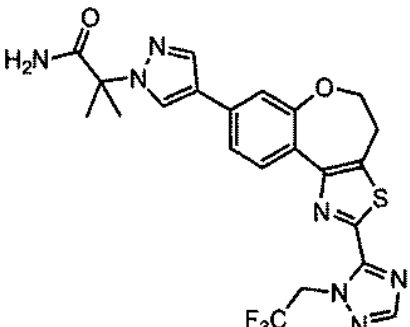
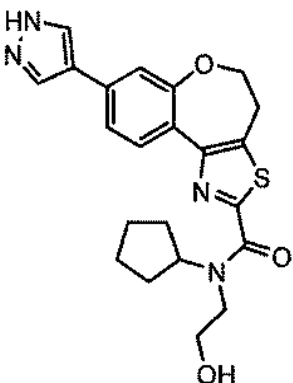
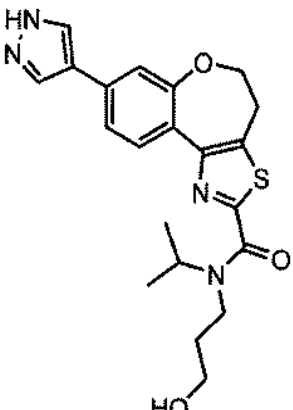
n.º	Estructura	Nombre
264		(3-Metil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona
265		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
266		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
267		(2-hidroxi-etil)-isopropilamida del ácido 8-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

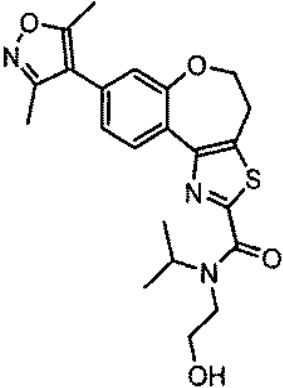
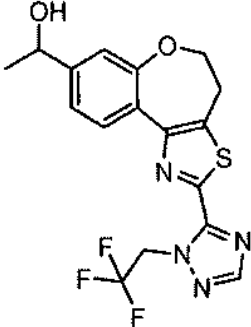
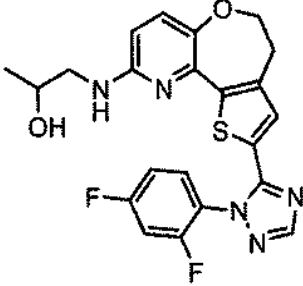
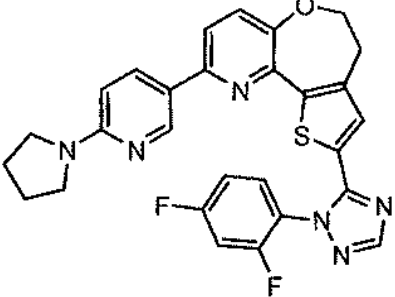
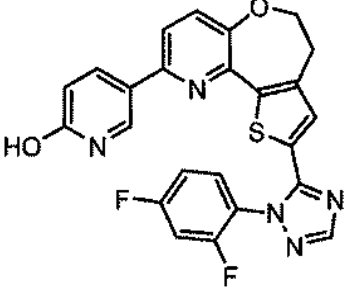
n.º	Estructura	Nombre
268		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
269		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
270		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
271		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

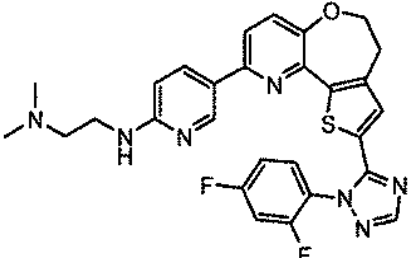
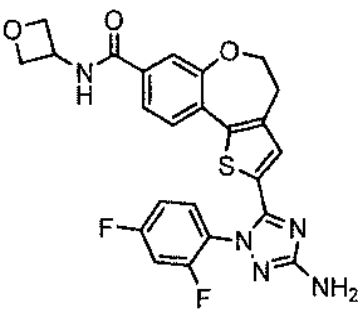
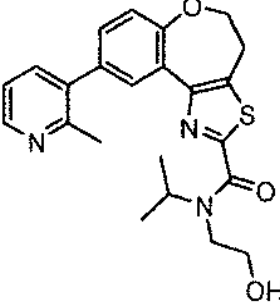
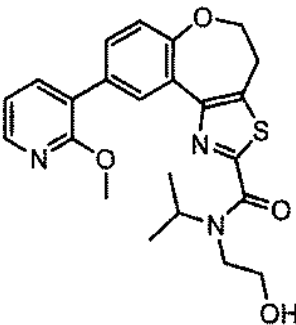
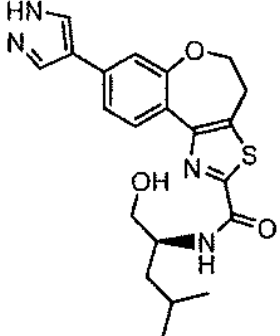
n.º	Estructura	Nombre
272		4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2-metil-butan-2-ol
273		(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina
274		(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-metanosulfonil-etil)-amina
275		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2-metoxi-etil)-amina
276		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-isopropil-amina

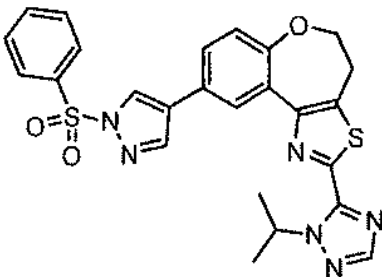
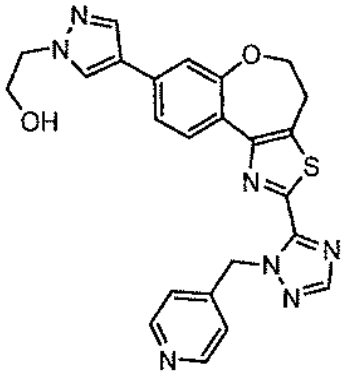
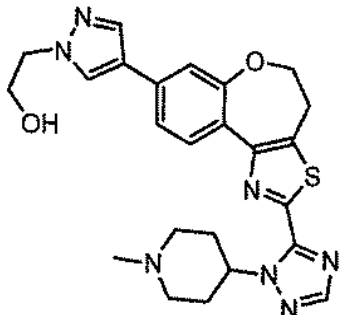
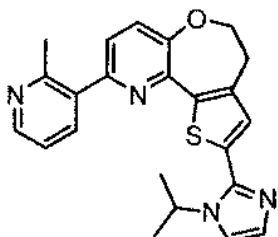
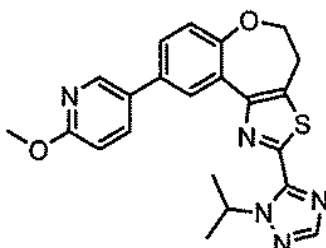
n.º	Estructura	Nombre
277		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
278		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Amino-4-metil-pirimidin-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
279		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(6-Amino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
280		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(4-Metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
281		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Amino-pirimidin-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

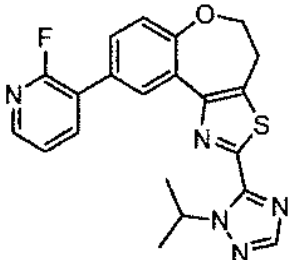
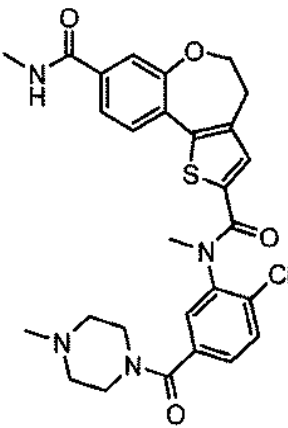
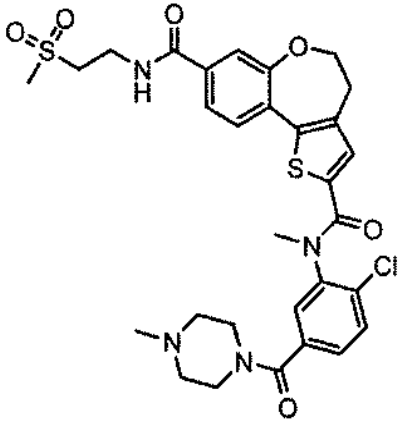
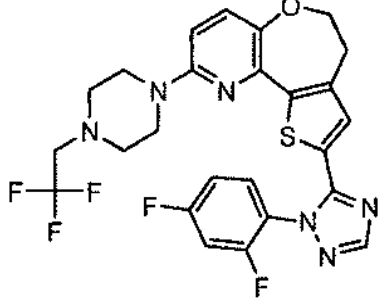
n.º	Estructura	Nombre
282		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(6-Metilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
283		9-(2-Etoxi-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
284		[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-isoxazol-3-il-amina
285		2-[[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-amino]-etanol
286		1-[[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etano-1,2-diol

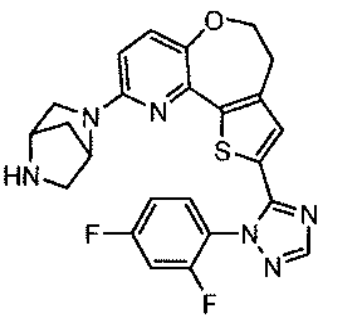
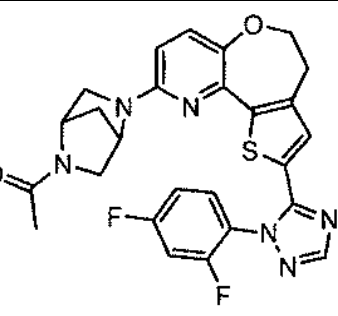
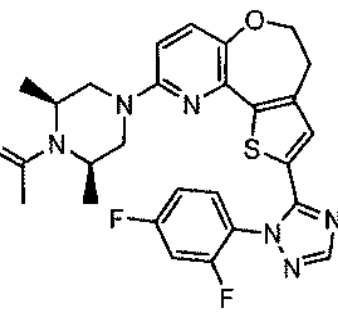
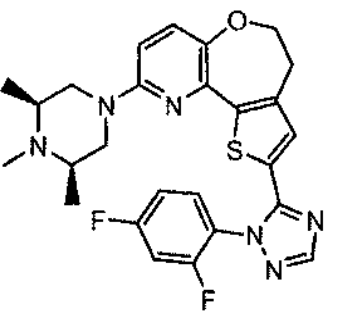
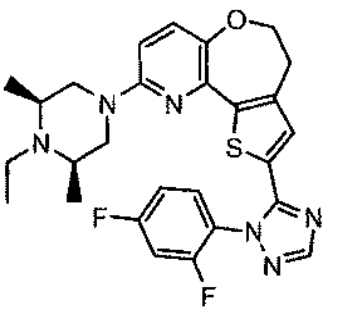
n.º	Estructura	Nombre
287		2-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
288		2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-isobutiramida
289		ciclopentil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
290		(3-hidroxi-propil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

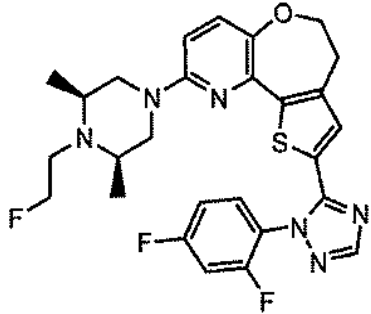
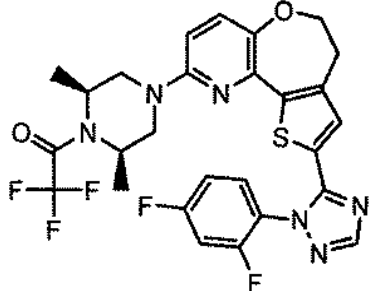
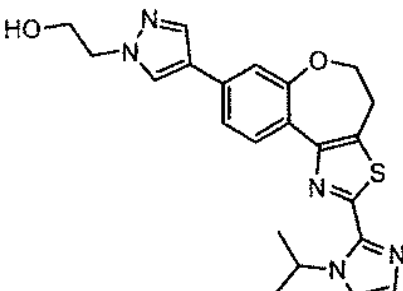
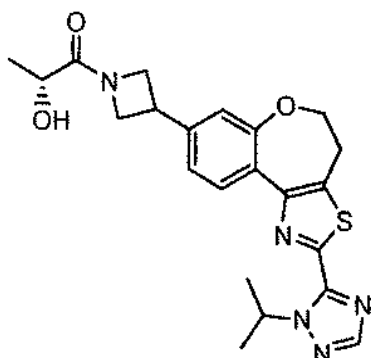
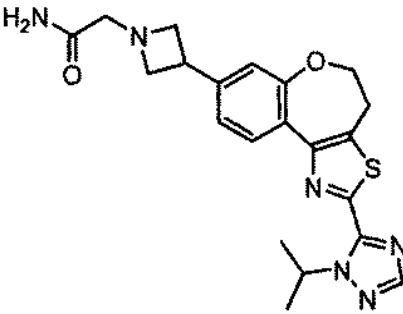
n.º	Estructura	Nombre
291		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
292		1-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-etanol
293		1-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-propan-2-ol
294		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
295		5-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piridin-2-ol

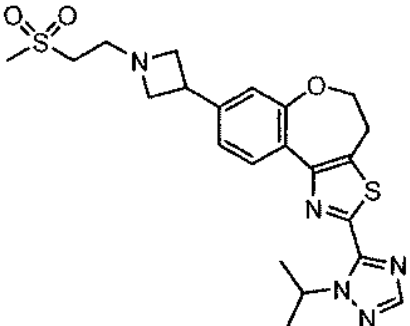
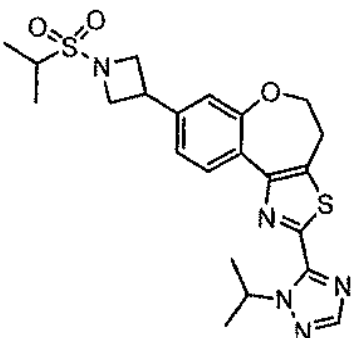
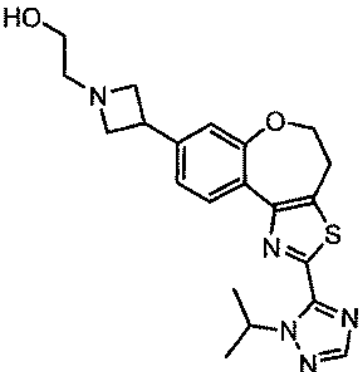
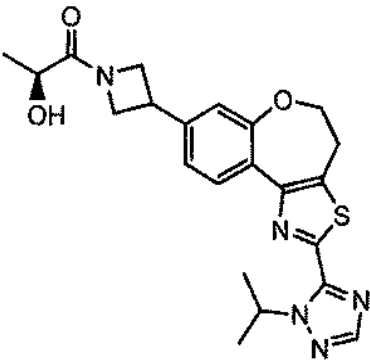
n.º	Estructura	Nombre
296		N'-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]]azulen-9-il}-piridin-2-il)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
297		oxetan-3-ilamida del ácido 2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
298		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
299		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
300		((S)-1-hidroximetil-3-metilbutil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

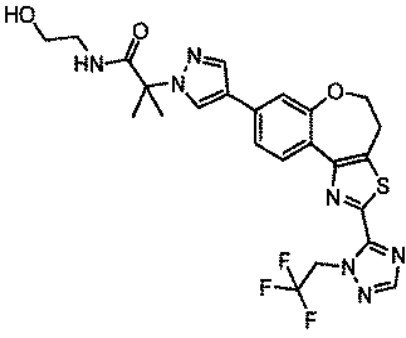
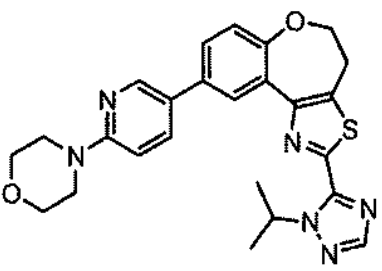
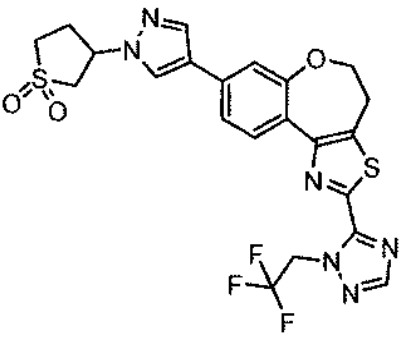
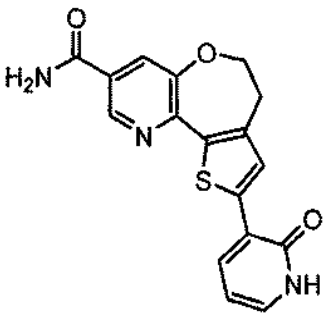
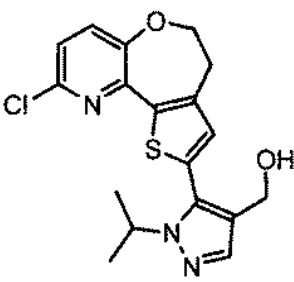
n.º	Estructura	Nombre
301		9-(1-Bencenosulfonil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
302		2-{4-[2-(2-Piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
303		2-(4-{2-[2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
304		2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-9-(2-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
305		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

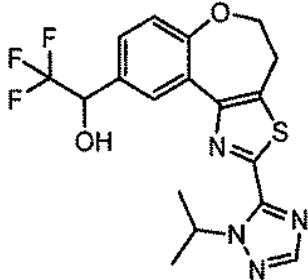
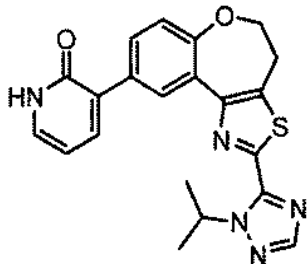
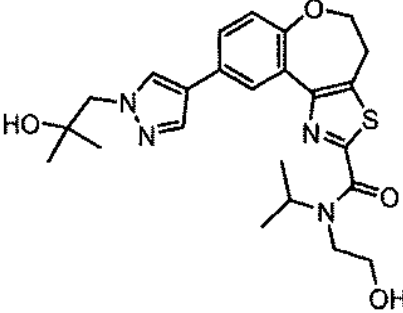
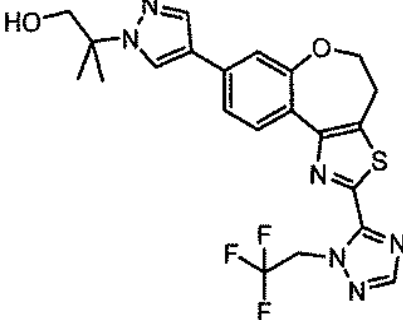
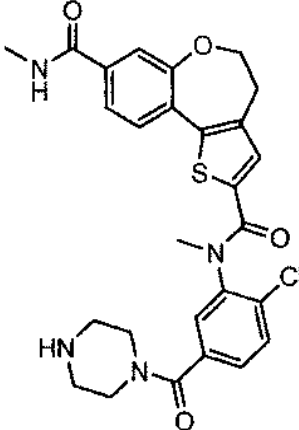
n.º	Estructura	Nombre
306		9-(2-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
307		2-[[2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metil-amida} 8-metilamida del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico
308		2-[[2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metil-amida}8-[(2-metanosulfonil-etil)-amida] del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico
309		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

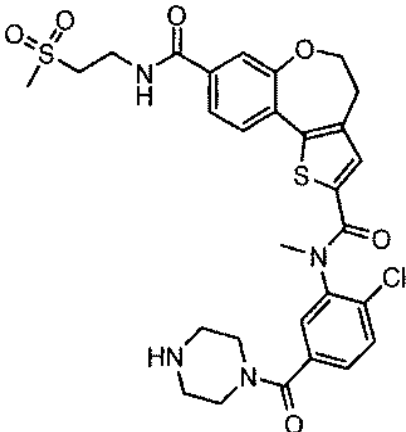
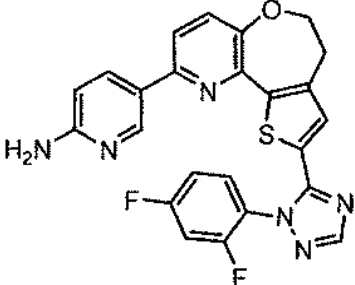
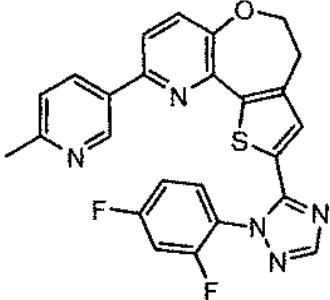
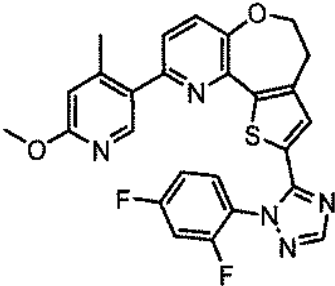
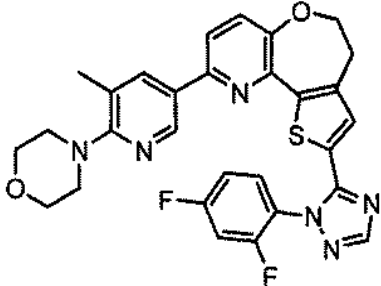
n.º	Estructura	Nombre
310		9-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
311		1-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etanona
312		1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-etanona
313		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
314		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-((3R,5S)-4-etil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

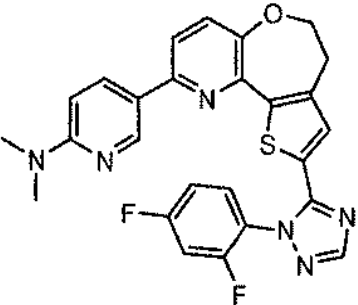
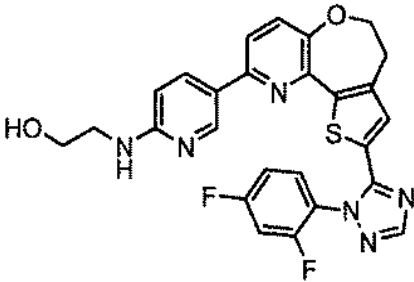
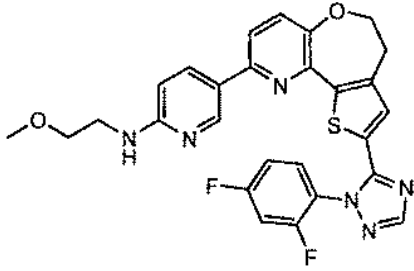
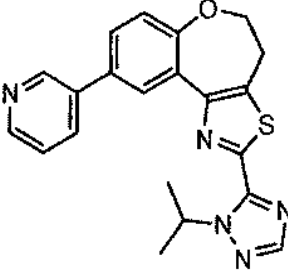
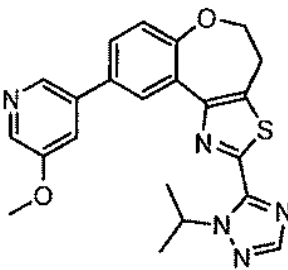
n.º	Estructura	Nombre
315		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-[(3R,5 S)-4-(2-fluoro-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
316		1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona
317		2-{4-[2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
318		(R)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona
319		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida

n.º	Estructura	Nombre
320		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
321		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(propano-2-sulfonil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
322		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-etanol
323		(S)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona

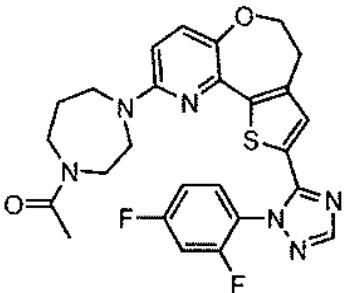
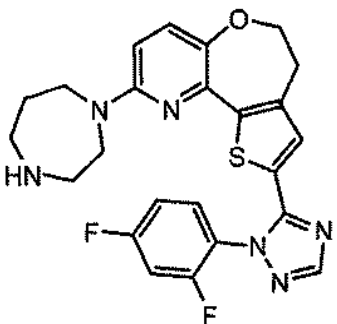
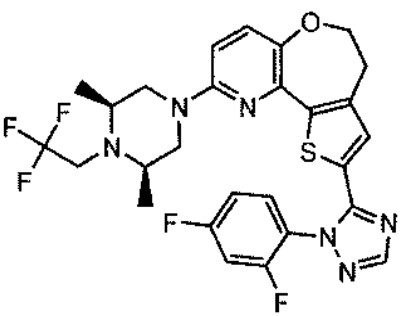
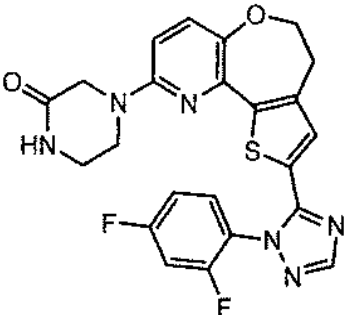
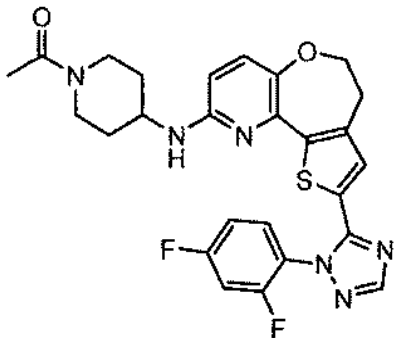
n.º	Estructura	Nombre
324		N-(2-Hidroxi-etil)-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-isobutiramida
325		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
326		8-[1-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1S-tiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
327		Amida del ácido 2-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
328		[5-(9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-metanol

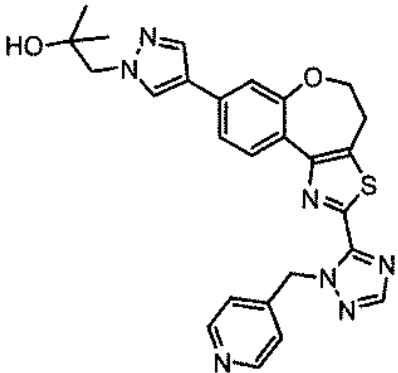
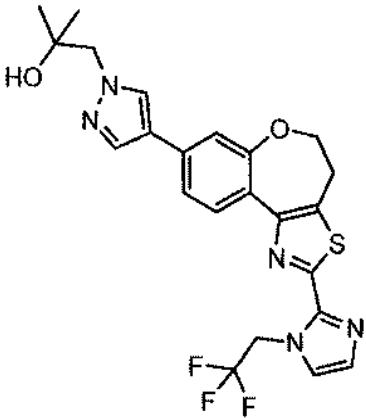
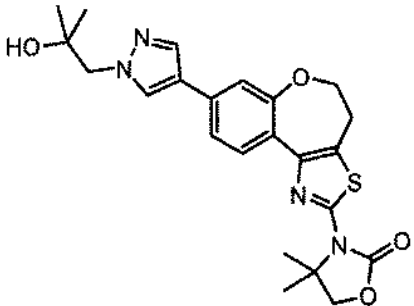
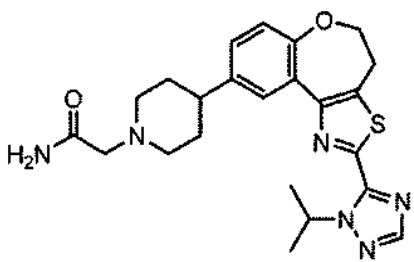
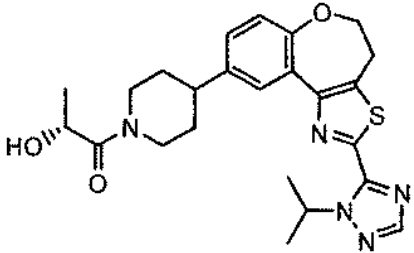
n.º	Estructura	Nombre
329		2,2,2-Trifluoro-1-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-etanol
330		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona
331		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
332		2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-1-ol
333		N2-(2-cloro-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

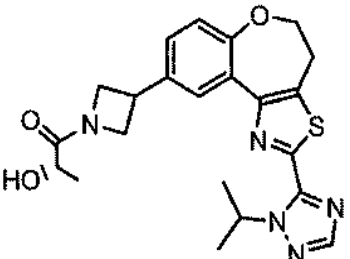
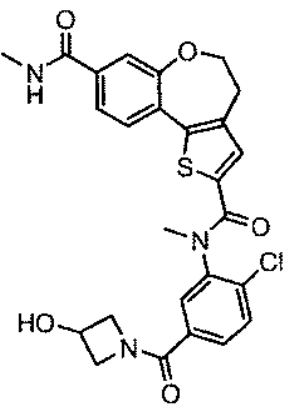
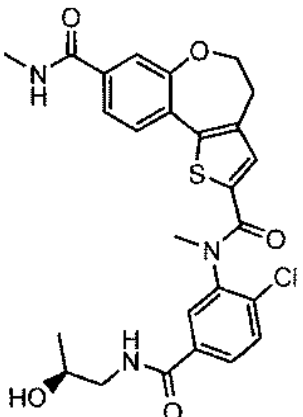
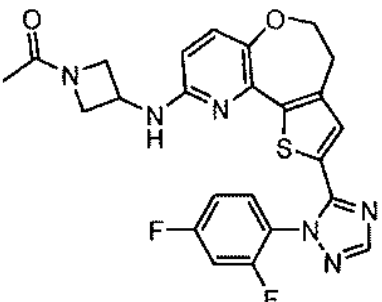
n.º	Estructura	Nombre
334		N2-(2-cloro-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
335		5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-ilamina
336		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
337		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
338		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

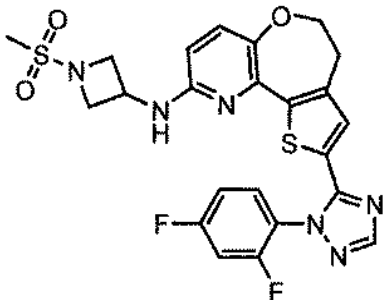
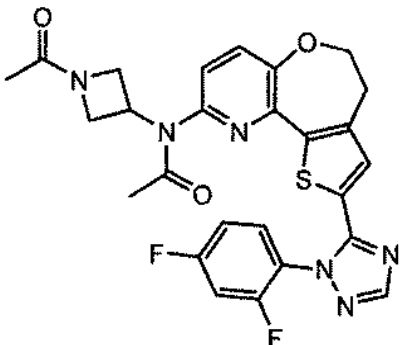
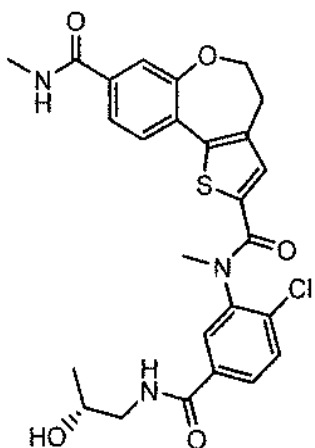
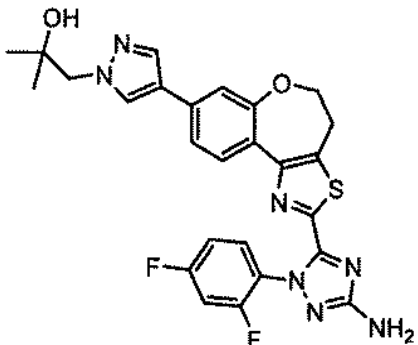
n.º	Estructura	Nombre
339		(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-dimetil-amina
340		2-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il-amino)-etanol
341		(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina
342		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-piridin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
343		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

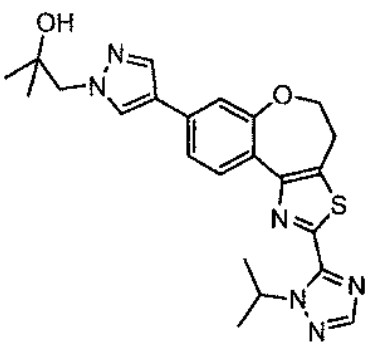
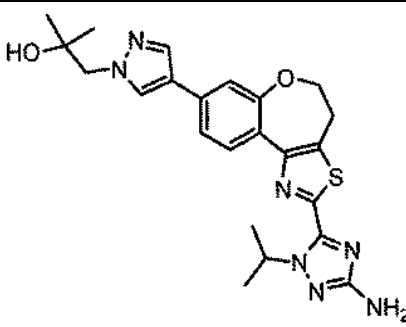
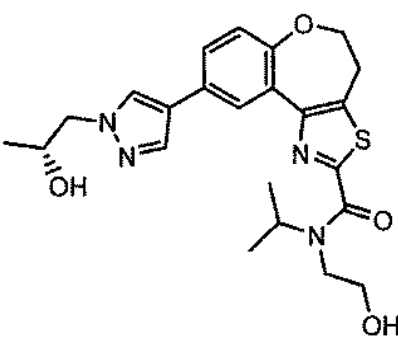
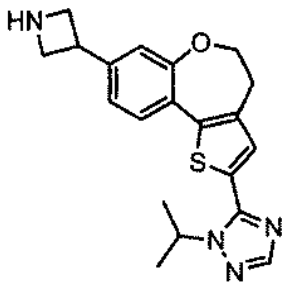
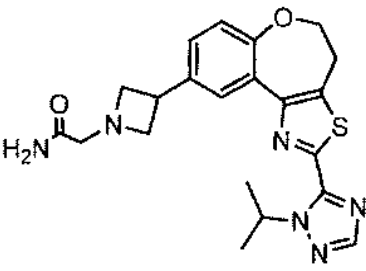
n.º	Estructura	Nombre
344		2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-etilamina
345		2-Hidroxi-1-(3-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-azetidin-1-il)-propan-1-ona
346		2-{4-[2-(4-Isopropil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-etanol
347		2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-propan-1-ol
348		1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-piperazin-1-il)-etanona

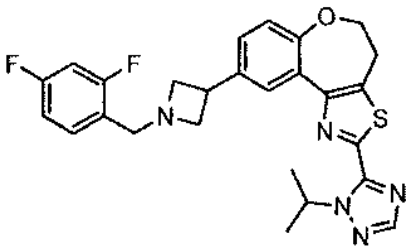
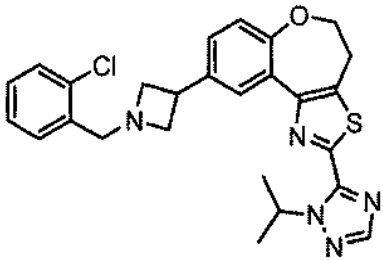
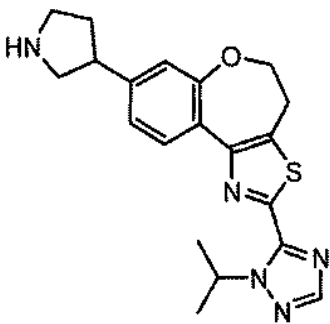
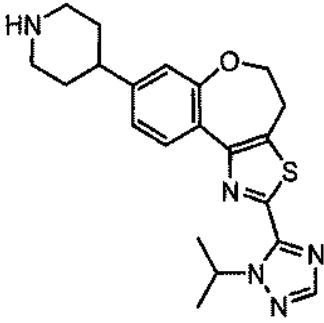
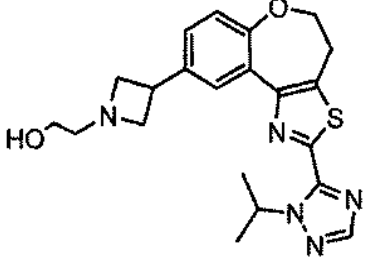
n.º	Estructura	Nombre
349		1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-[1,4]diazepan-1-il)-etanona
350		9-[1,4]Diazepan-1-il-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
351		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 9-[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
352		4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperazin-2-ona
353		1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-piperidin-1-il)-etanona

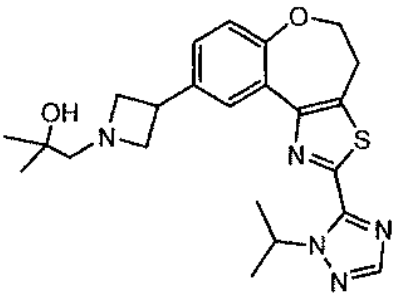
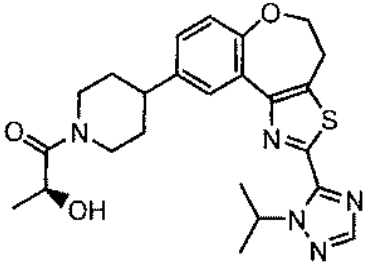
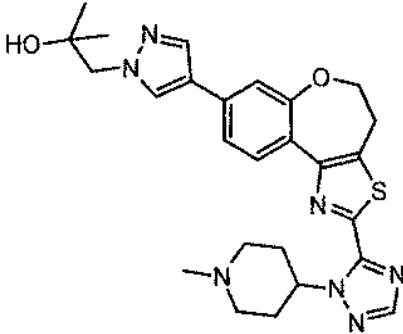
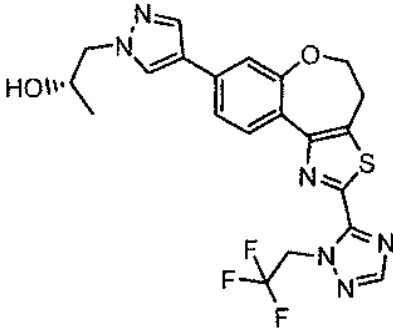
n.º	Estructura	Nombre
354		2-Metil-1-(4-[2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-propan-2-ol
355		2-Metil-1-(4-[2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-imidazol-2-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-propan-2-ol
356		3-8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il-4,4-dimetil-oxazolidin-2-ona
357		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidin-1-il}-acetamida
358		(R)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

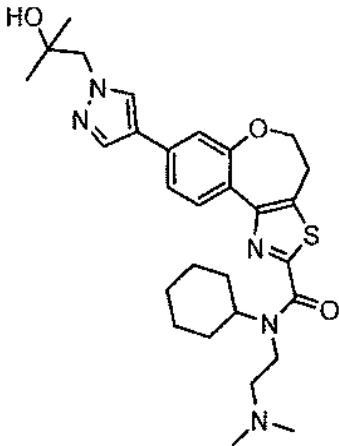
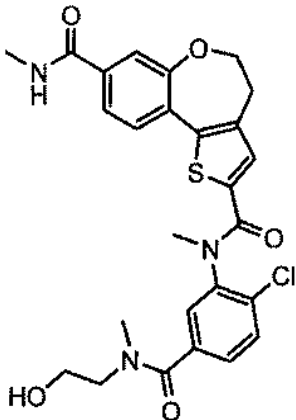
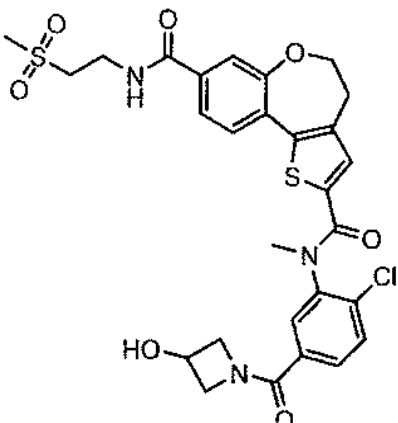
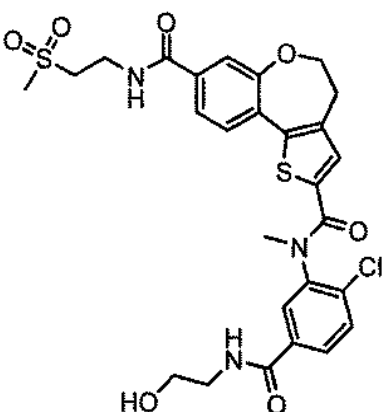
n.º	Estructura	Nombre
359		(S)-2-Hidroxi-1-({3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona
360		N2-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
361		N2-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
362		1-(3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidin-1-il)-etanona

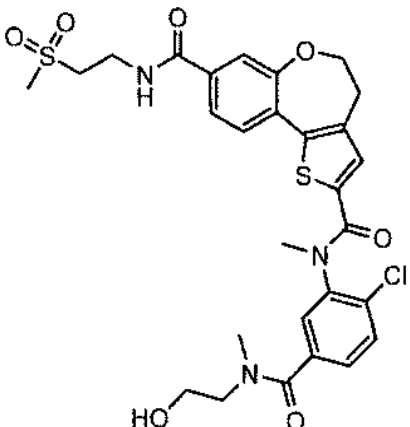
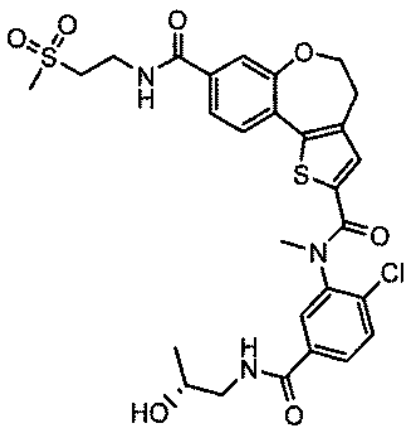
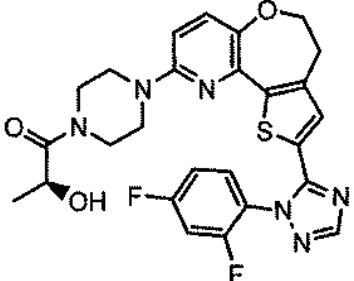
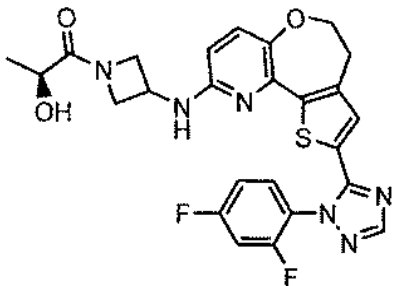
n.º	Estructura	Nombre
363		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metanosulfonyl-azetidin-3-il)-amina
364		N-(1-Acetil-azetidin-3-il)-N-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-acetamida
365		2-[[2-cloro-5-((R)-2-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-metil-amida} 8-metilamida del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico
366		1-(4-{2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

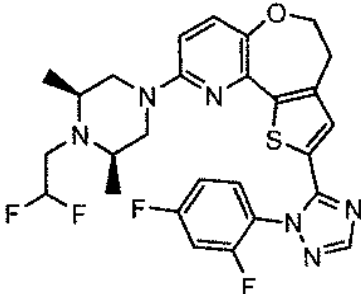
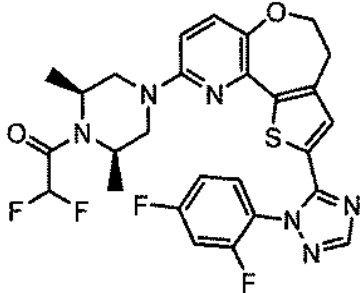
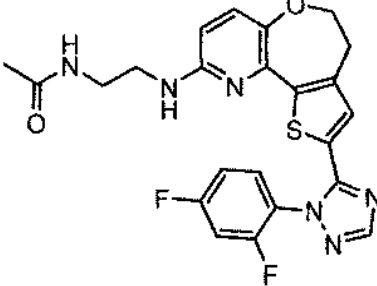
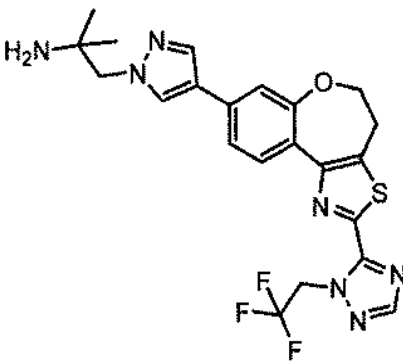
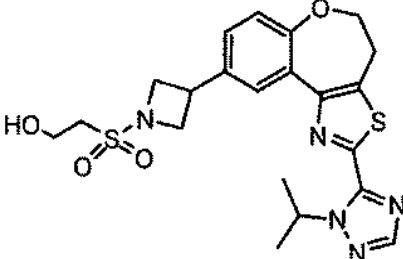
n.º	Estructura	Nombre
367		1-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-pirazol-1-yl}-2-metil-propan-2-ol
368		1-{4-[2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-pirazol-1-yl}-2-metil-propan-2-ol
369		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-((R)-2-Hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-yl]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
370		5-(8-Azetidin-3-yl-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol
371		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-acetamida

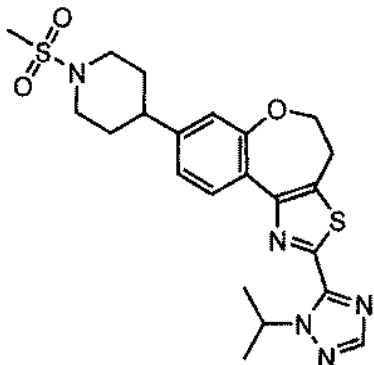
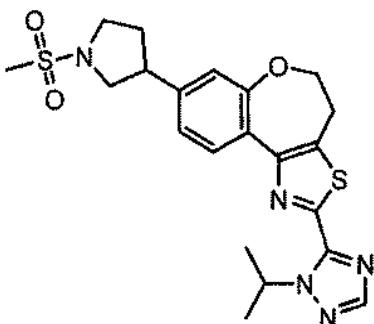
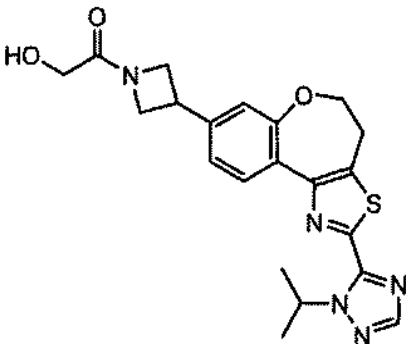
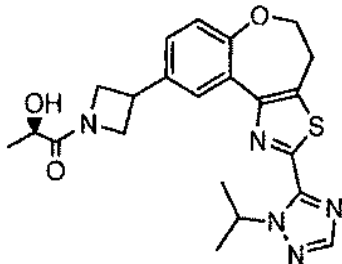
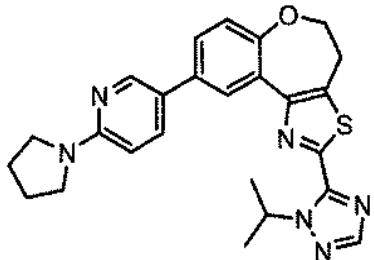
n.º	Estructura	Nombre
372		9-1-(2,4-Difluoro-bencil)-azetidin-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
373		9-[1-(2-Cloro-bencil)-azetidin-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
374		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
375		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
376		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidin-1-il}-etanol

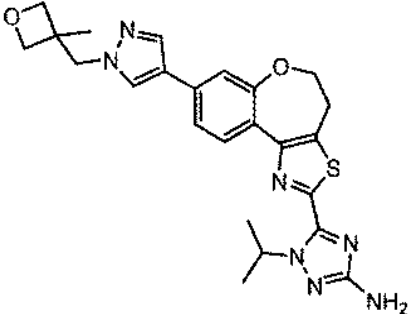
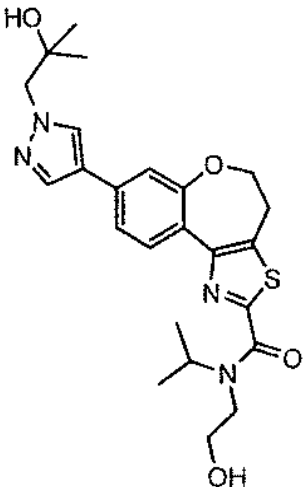
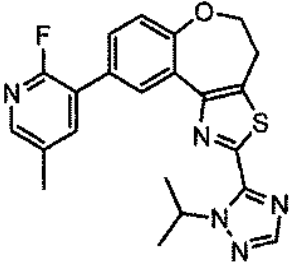
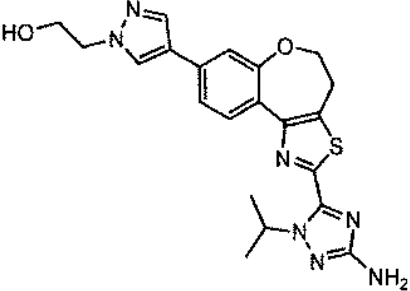
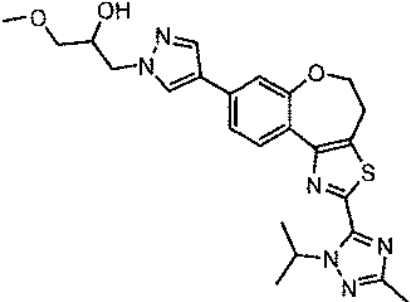
n.º	Estructura	Nombre
377		1-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-2-metil-propan-2-ol
378		(S)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-ona
379		
380		2-Metil-1-(4-{2-[2-(1-metil-piperidin-4-yl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl}-pirazol-1-yl)-propan-2-ol
381		(S)-1-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl}-pirazol-1-yl)-propan-2-ol

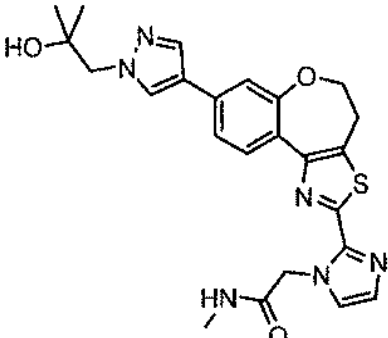
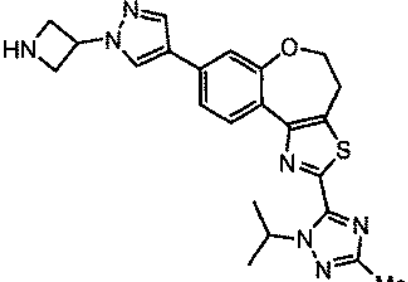
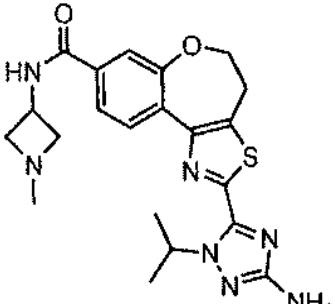
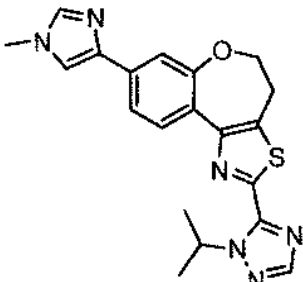
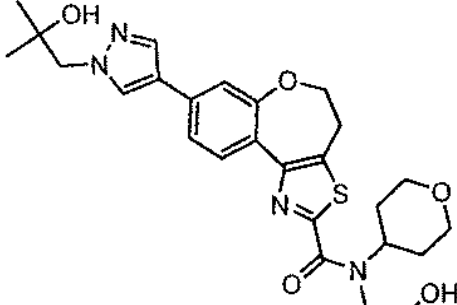
n.º	Estructura	Nombre
382		ciclohexil-(2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
383		N2-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
384		N2-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
385		N2-(2-cloro-5-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida

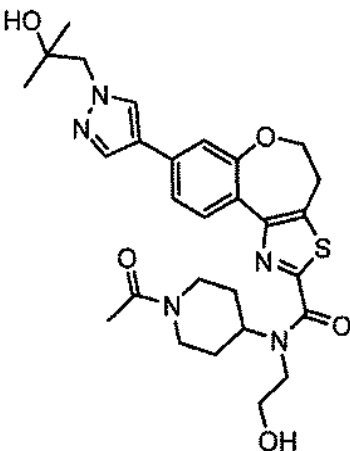
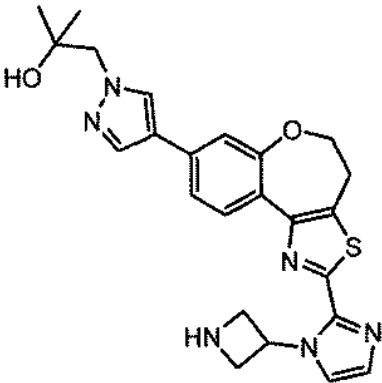
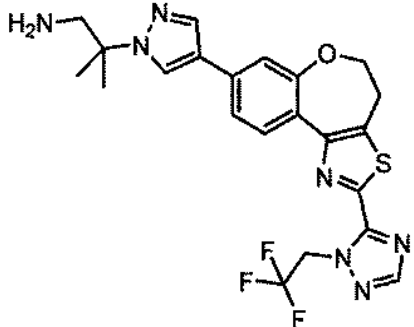
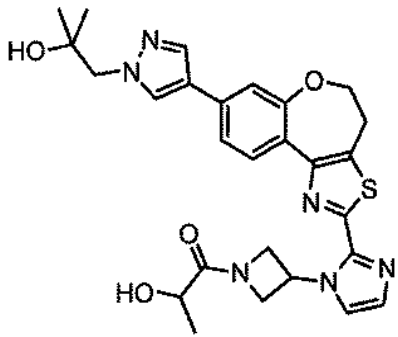
n.º	Estructura	Nombre
386		N2-(2-cloro-5-((2-hidroxietyl)-(metil)carbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonyl)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
387		N2-(2-cloro-5-((R)-2-hidroxiampilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonyl)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
388		(S)-1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona
389		(S)-1-(3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona

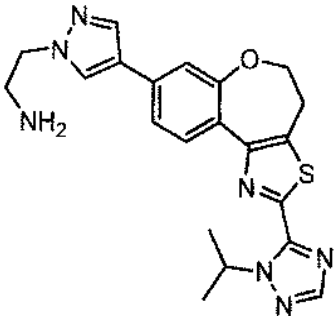
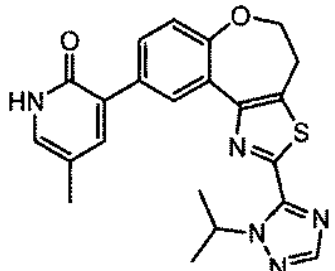
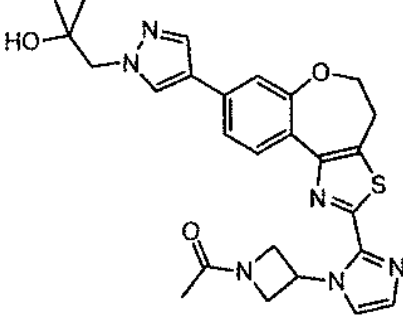
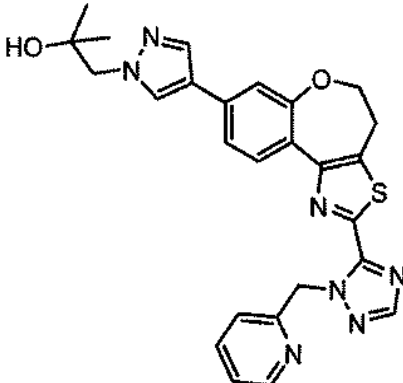
n.º	Estructura	Nombre
390		9-[(3R,5 S)-4-(2,2-Difluoro-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
391		1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2,2-difluoro-etanona
392		N-(2-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino]-etil)-acetamida
393		1, 1 -Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etilamina
394		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidina-1-sulfonil}-etanol

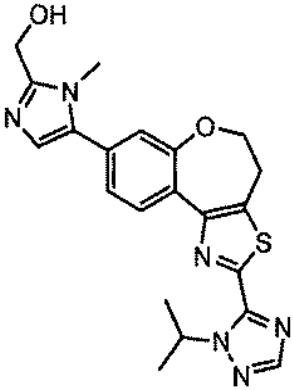
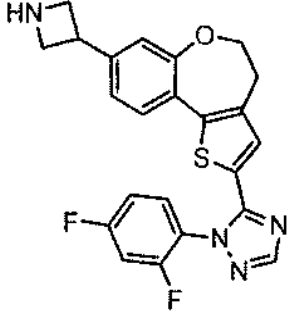
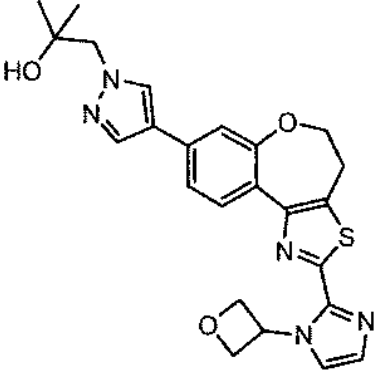
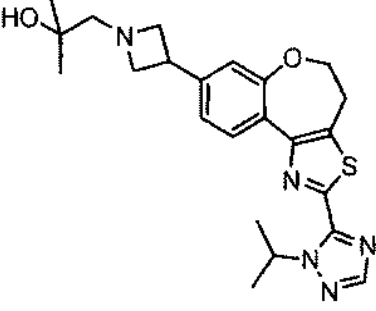
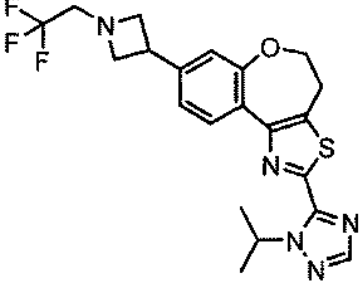
n.º	Estructura	Nombre
395		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
396		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
397		2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-etanona
398		(R)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona
399		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

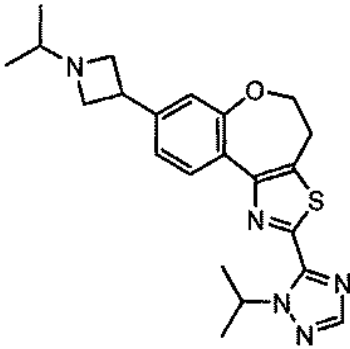
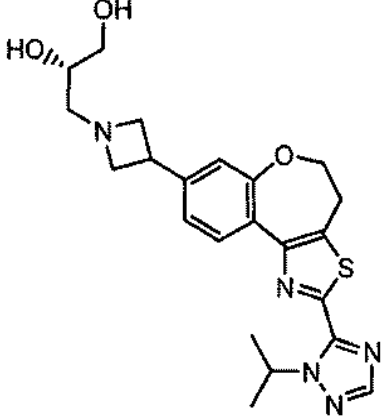
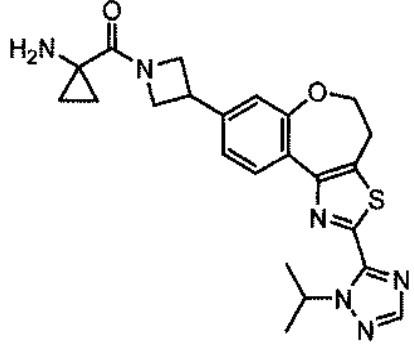
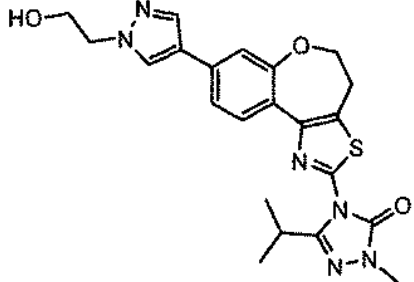
n.º	Estructura	Nombre
400		1-Isopropil-5-{8-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina
401		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
402		9-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
403		2-{4-[2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol
404		1-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol

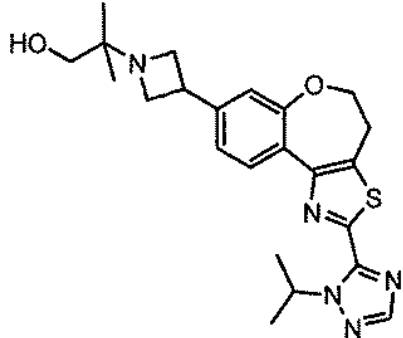
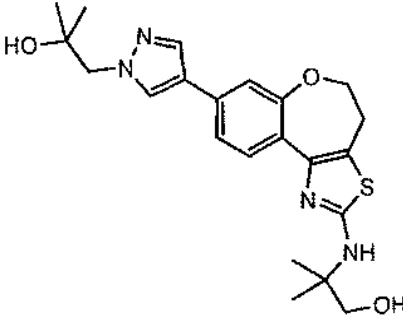
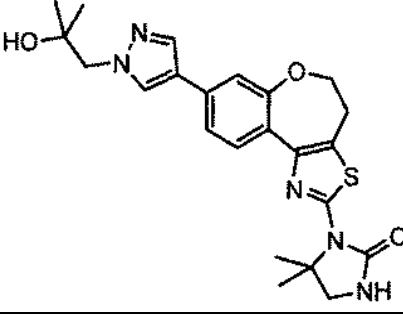
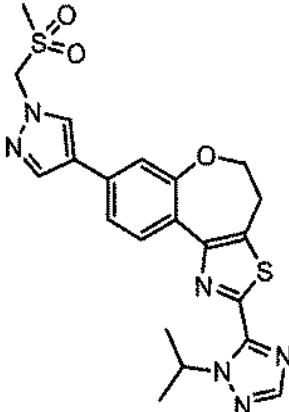
n.º	Estructura	Nombre
405		2-(2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-N-metil-acetamida
406		8-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
407		(1-metil-azetidin-3-il)-amida del ácido 2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico
408		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
409		(2-hidroxi-etil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

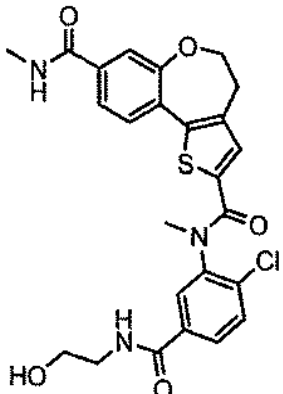
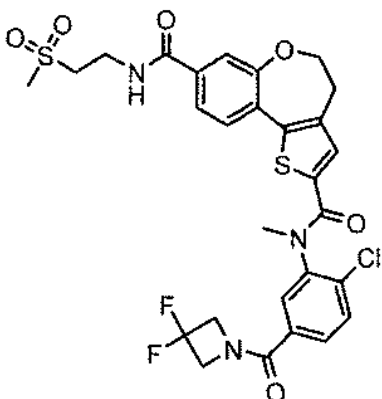
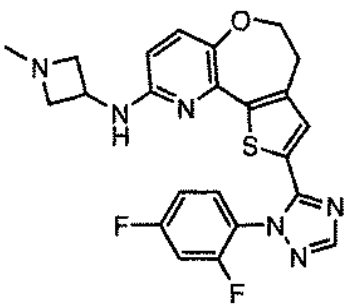
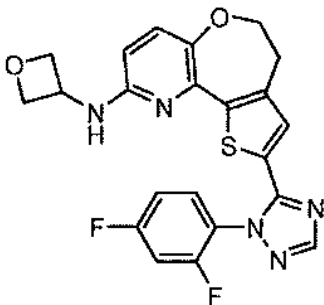
n.º	Estructura	Nombre
410		(1-acetil-piperidin-4-il)-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
411		1-{4-[2-(1-azetidin-3-il-H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol
412		2-metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-propilamina
413		2-hidroxi-1-[3-(2-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-azetidin-1-il]-propan-1-ona

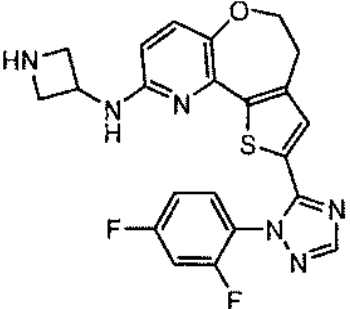
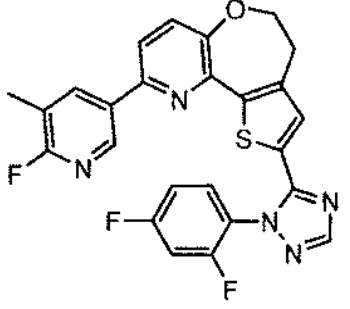
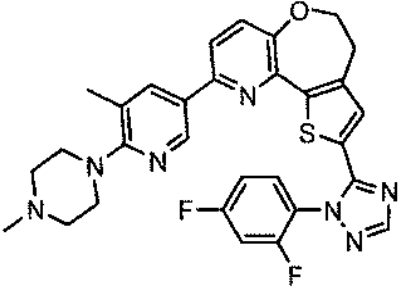
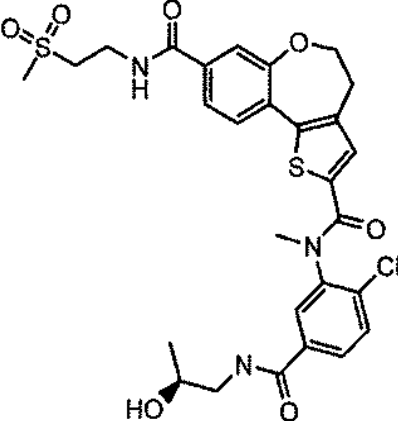
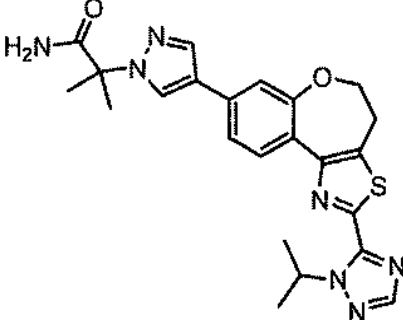
n.º	Estructura	Nombre
414		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-pirazol-1-yl}-etilamina
415		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-yl]-5-metil-1H-piridin-2-ona
416		1-[3-(2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-yl]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-yl}-imidazol-1-yl)-azetidin-1-yl]-etanona
417		2-Metil-1-{4-[2-(2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-pirazol-1-yl}-propan-2-ol

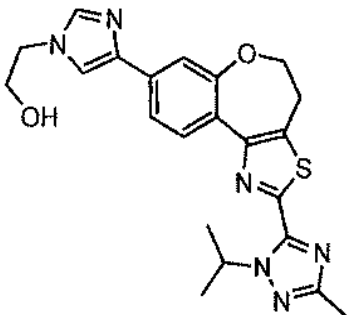
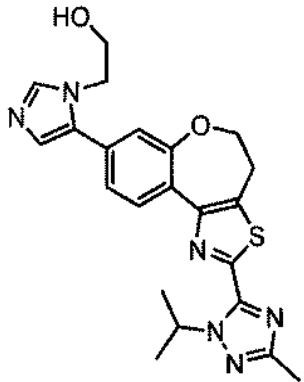
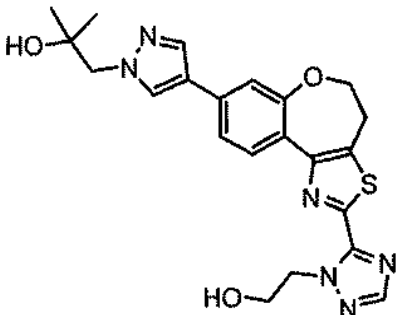
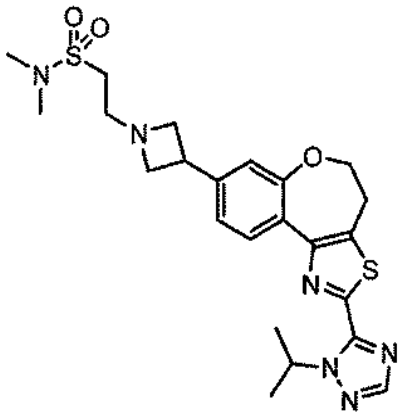
n.º	Estructura	Nombre
418		{5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-metil-1H-imidazol-2-il} -metanol
419		5-(8-azetidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol
420		2-Metil-1-{4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-propan-2-ol
421		1-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propan-2-ol
422		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

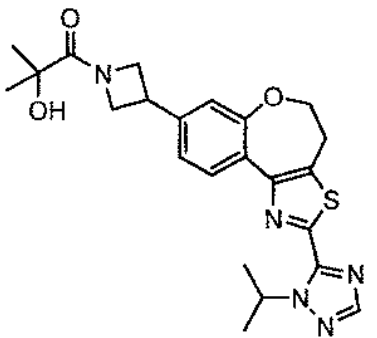
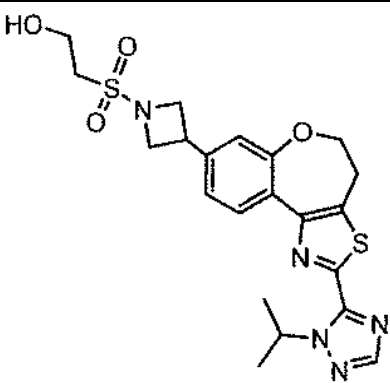
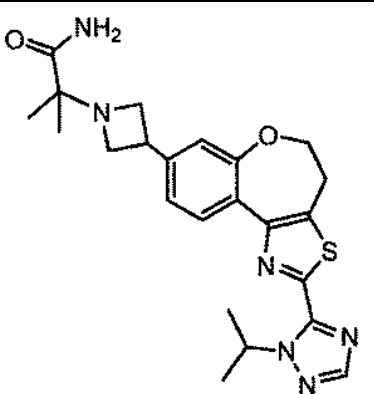
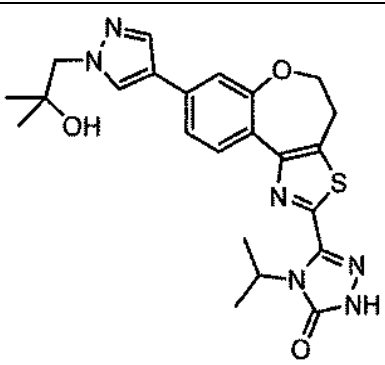
n.º	Estructura	Nombre
423		8-(1-Isopropil-azetidin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
424		(S)-3-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propano-1,2-diol
425		(1-Amino-ciclopil)-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-metanona
426		4-{8-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-5-isopropil-2-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

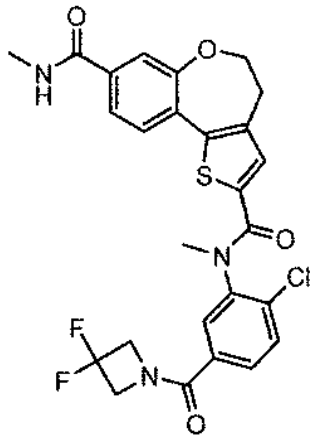
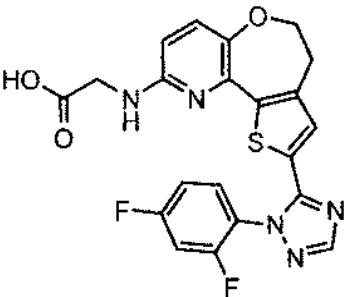
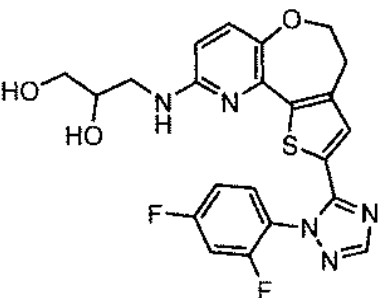
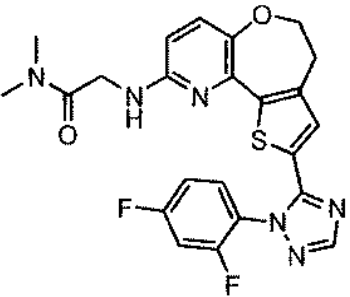
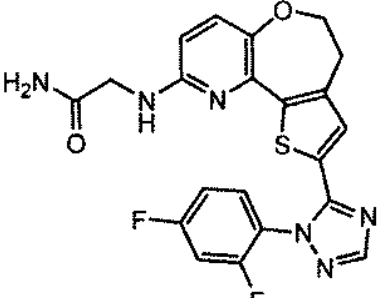
n.º	Estructura	Nombre
427		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propan-1-ol
428		2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]- 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamino-2-metil-propan-1-ol
429		1-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]- 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}- 5,5-dimetil-imidazolidin-2-ona
430		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

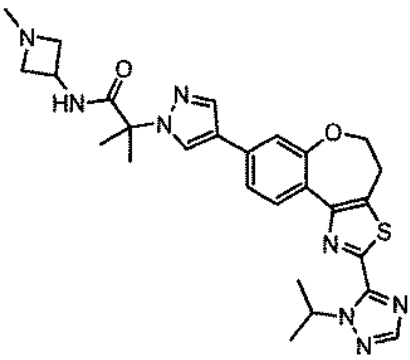
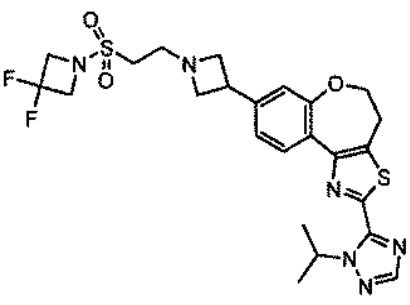
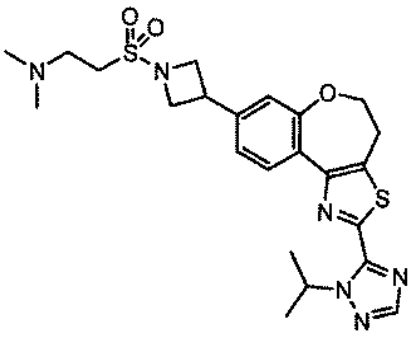
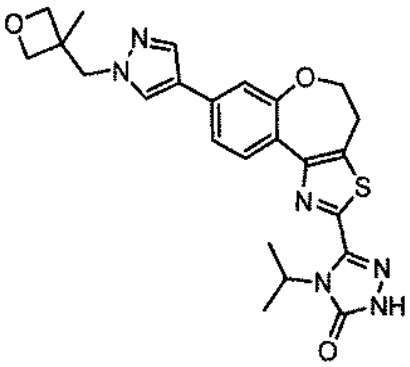
n.º	Estructura	Nombre
431		N2-(2-cloro-5-(2-hidroxiethylcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
432		N2-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
433		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-(1-metil-azetidin-3-il)-amina
434		{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-oxetan-3-il-amina

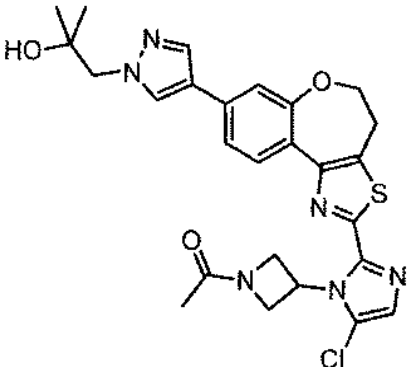
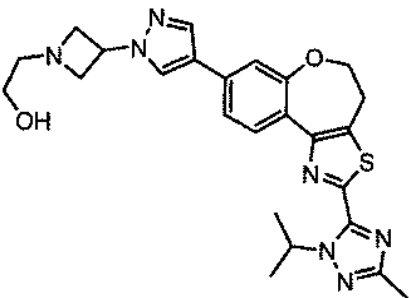
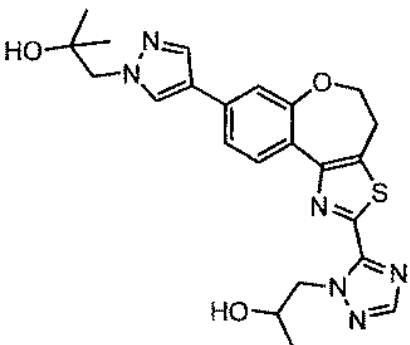
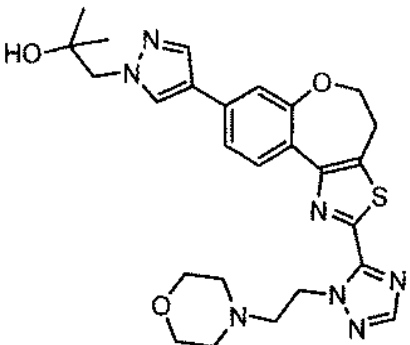
n.º	Estructura	Nombre
435		Azetidin-3-il-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-amina
436		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
437		2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[5-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno
438		N2-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxiampilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
439		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-isobutiramida

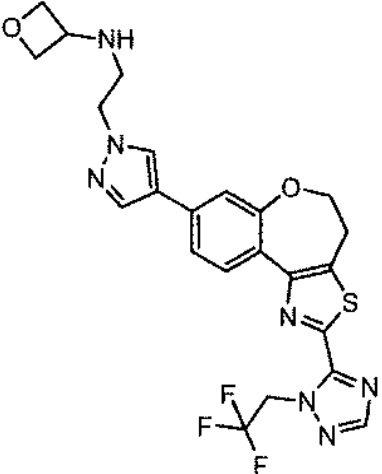
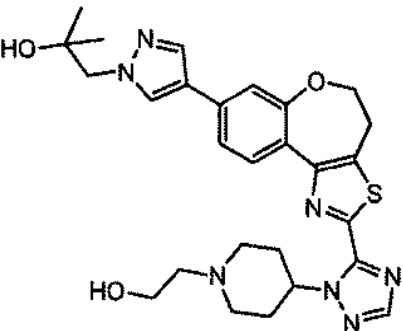
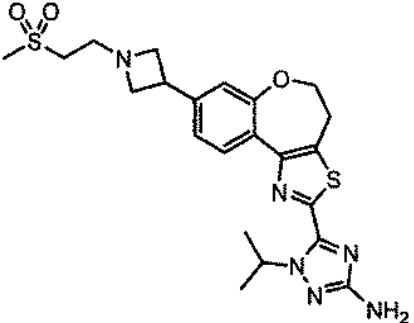
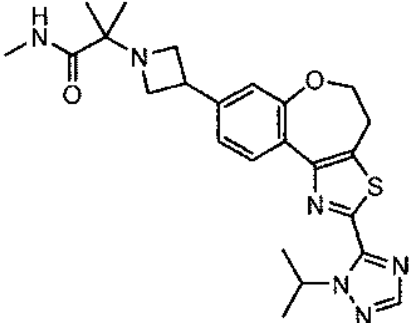
n.º	Estructura	Nombre
440		2-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol
441		2-{5-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol
442		1-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol
443		dimetilamida del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-etanosulfónico

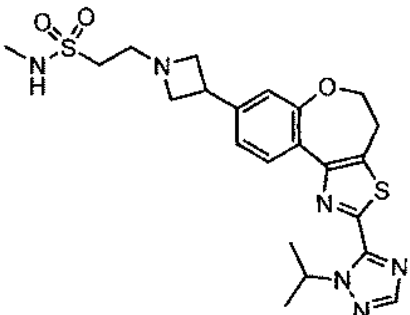
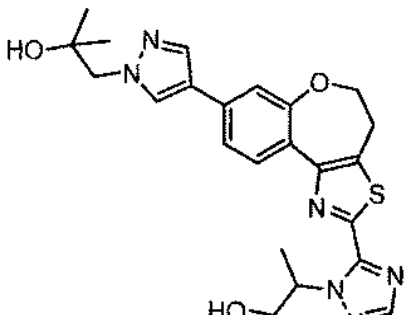
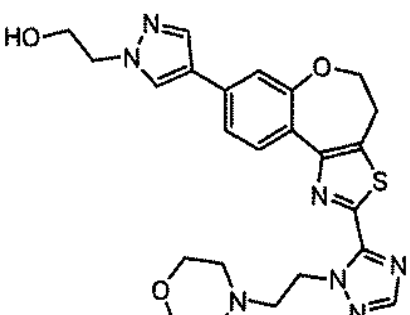
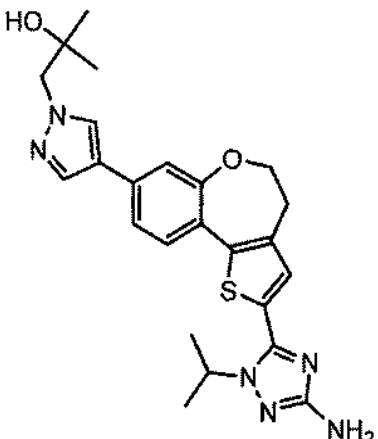
n.º	Estructura	Nombre
444		2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-2-metil-propan-1-ona
445		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-sulfonil}-etanol
446		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-isobutiramida
447		5-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

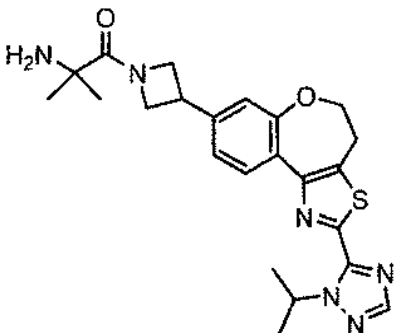
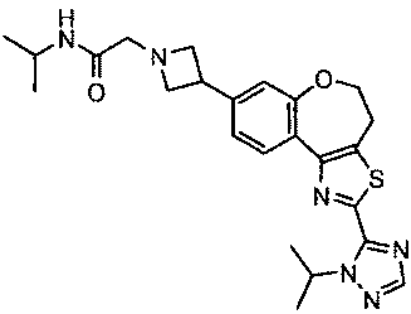
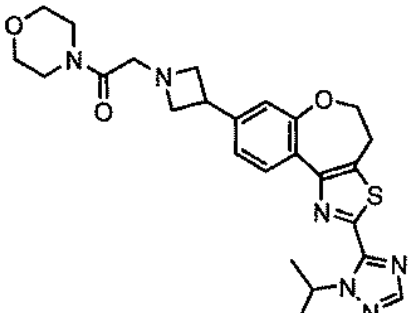
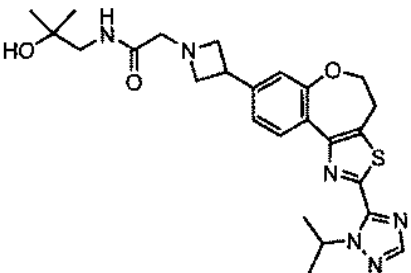
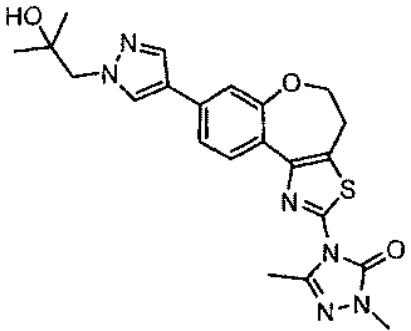
n.º	Estructura	Nombre
448		N2-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida
449		ácido {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-acético
450		3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-propano-1,2-diol
451		2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-N,N-dimetil-acetamida
452		2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-acetamida

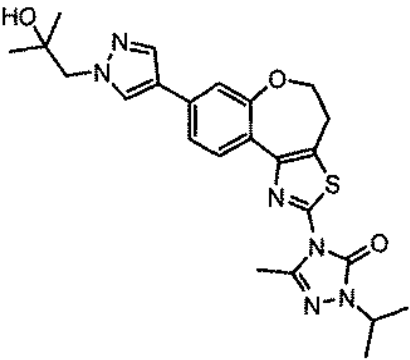
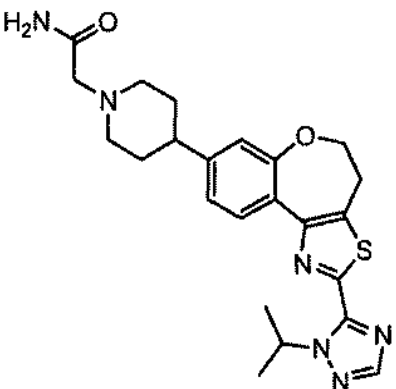
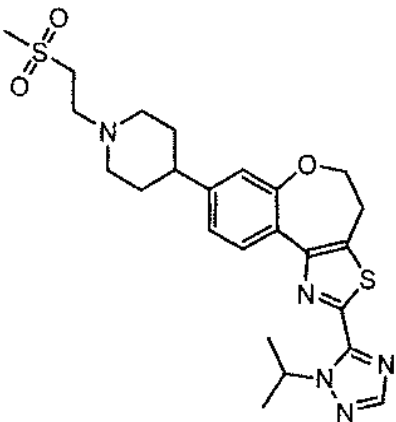
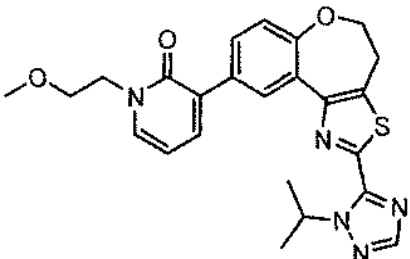
n.º	Estructura	Nombre
453		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-pirazol-1-yl}-N-(1-metil-azetidin-3-yl)-isobutiramida
454		8-{1-[2-(3,3-Difluoro-azetidina-1-sulfonil)-etil]-azetidina-3-yl}-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
455		(2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidina-1-sulfonil}-etil)-dimetil-amina
456		4-Isopropil-5-{8-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-yl]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-yl}-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

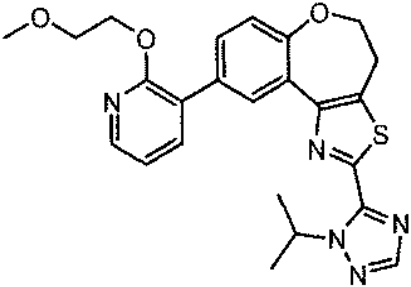
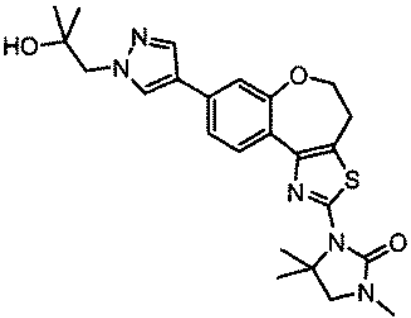
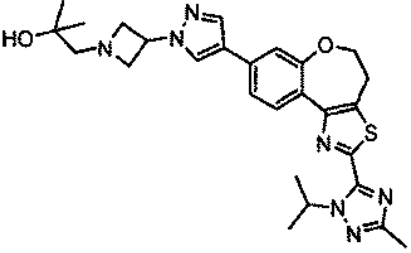
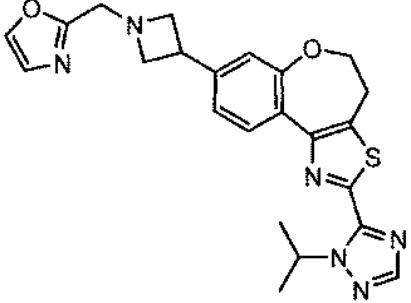
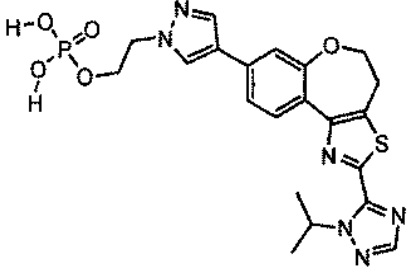
n.º	Estructura	Nombre
457		1-[3-(5-Cloro-2-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-azetidin-1-il]-etanona
458		2-(3-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidin-1-il)-etanol
459		1-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-propil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]- 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol
460		2-Metil-1-(4-{2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-propan-2-ol

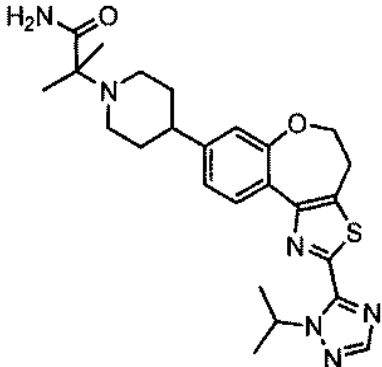
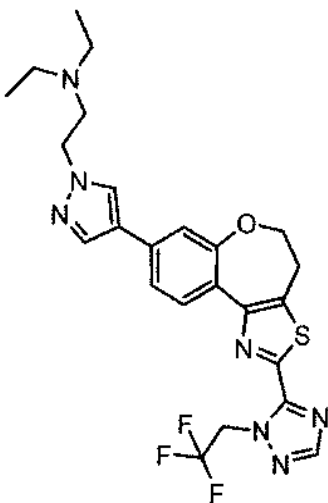
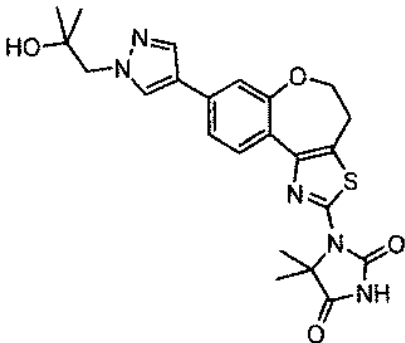
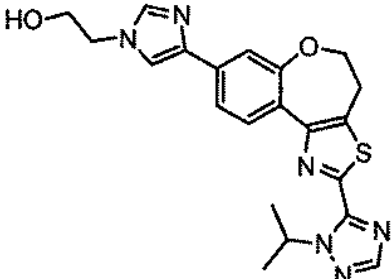
n.º	Estructura	Nombre
461		Oxetan-3-il-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etil]-amina
462		1-[4-(2-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol
463		1-Isopropil-5-{8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina
464		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-N-metil-isobutiramida

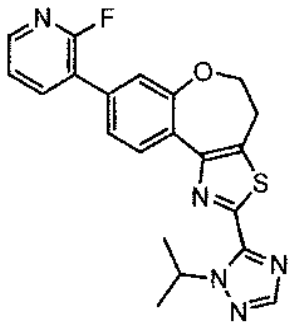
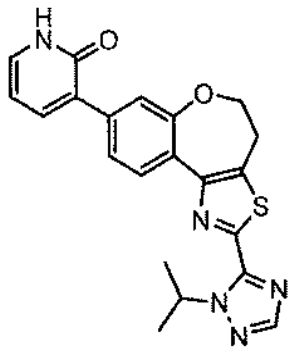
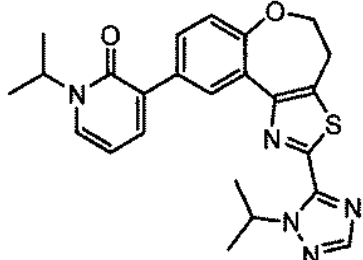
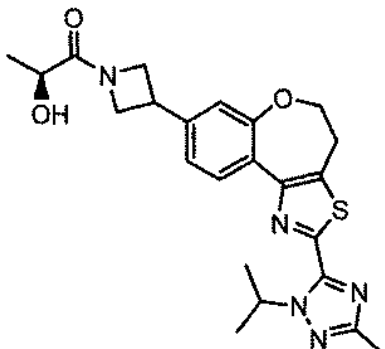
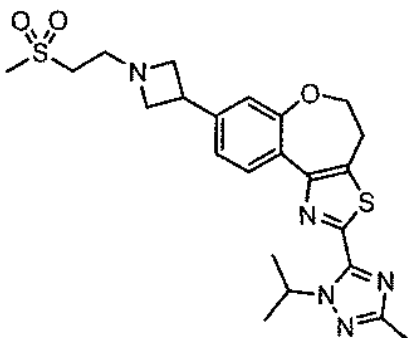
n.º	Estructura	Nombre
465		metilamida del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanosulfónico
466		2-(5-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)-propan-1-ol
467		2-(4-{2-[2-(2-Morfolín-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol
468		1-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

n.º	Estructura	Nombre
469		2-Amino-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
470		N-Isopropil-2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida
471		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona
472		N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida
473		4-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

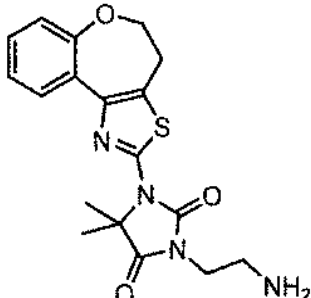
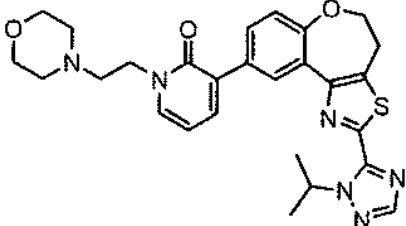
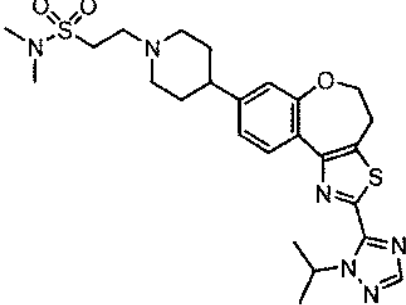
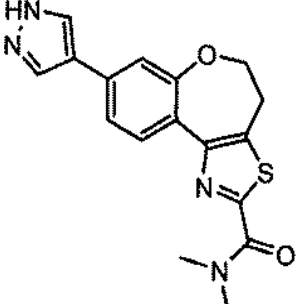
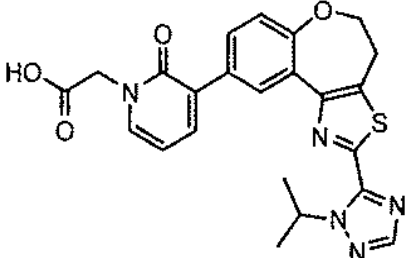
n.º	Estructura	Nombre
474		4-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona
475		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-acetamida
476		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
477		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona

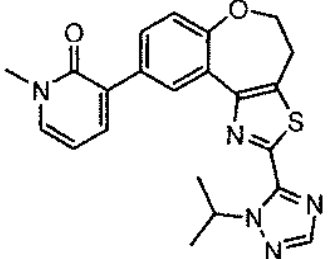
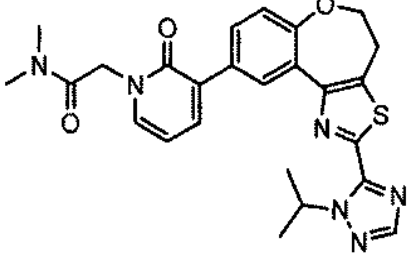
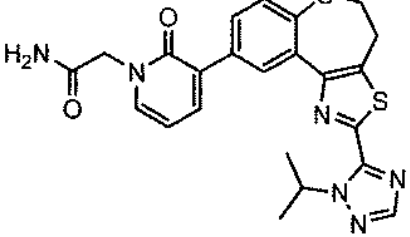
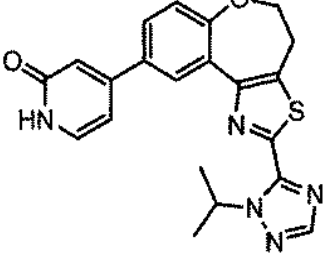
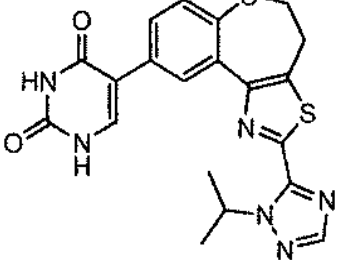
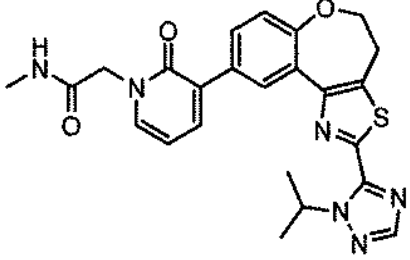
n.º	Estructura	Nombre
478		2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
479		3-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
480		1-(3-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidin-1-il)-2-metil-propan-2-ol
481		2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-oxazol-2-ilmetil-azetidin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
482		éster mono-(2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etilico) del ácido fosfórico

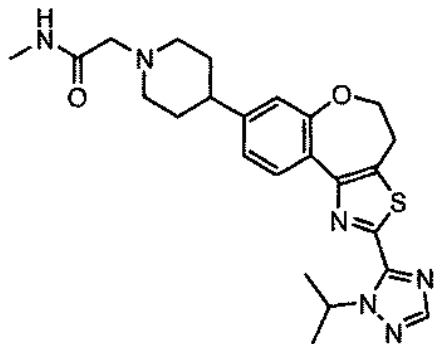
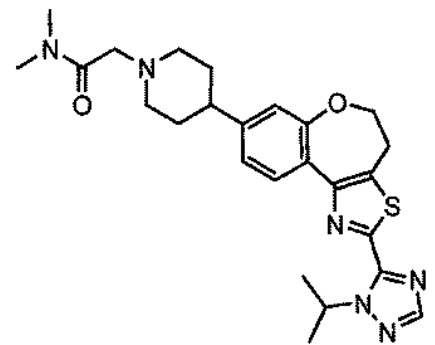
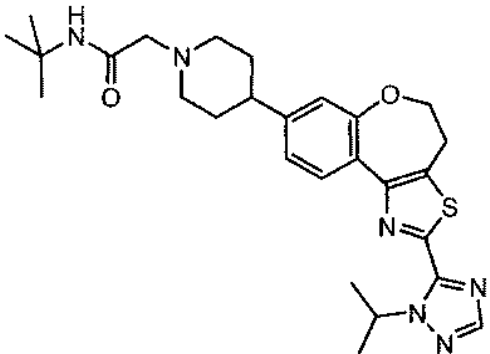
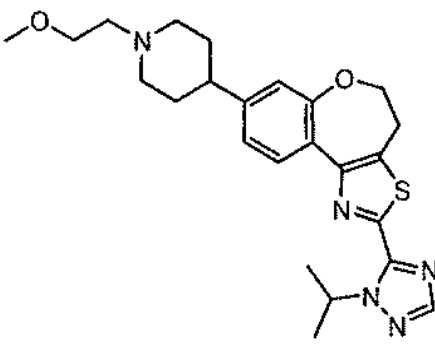
n.º	Estructura	Nombre
483		2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-isobutiramida
484		dietil-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-etil]-amina
485		1-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona
486		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol

n.º	Estructura	Nombre
487		8-(2-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
488		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona
489		1-Isopropil-3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona
490		(S)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona
491		2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

n.º	Estructura	Nombre
492		1-8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]- 4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]- 3,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona
493		1-(4,5-Dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona
494		(S)-3-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propano-1,2-diol
495		9-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
496		5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona

n.º	Estructura	Nombre
497		3-(2-Amino-etil)-1-(4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona
498		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-piridin-2-ona
499		dimetilamida del ácido 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-etanosulfónico
500		dimetilamida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico
501		ácido {3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-acético

n.º	Estructura	Nombre
502		3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
503		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida
504		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-acetamida
505		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona
506		5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-pirimidina-2,4-diona
507		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-N-metil-acetamida

n.º	Estructura	Nombre
508		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-N-metil-acetamida
509		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida
510		N-terc-Butil-2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-acetamida
511		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

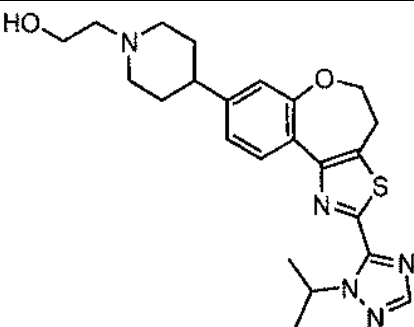
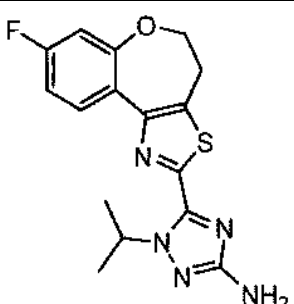
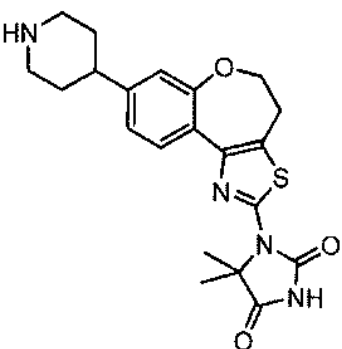
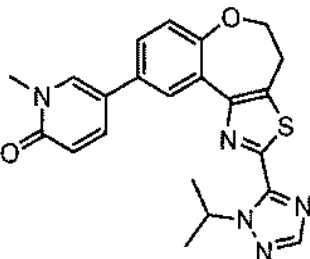
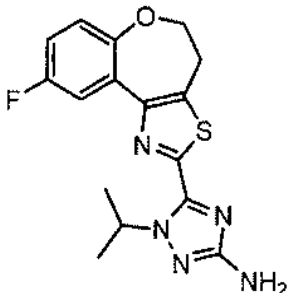
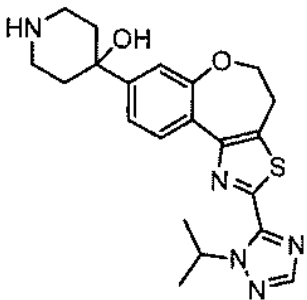
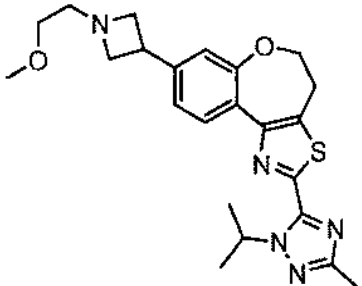
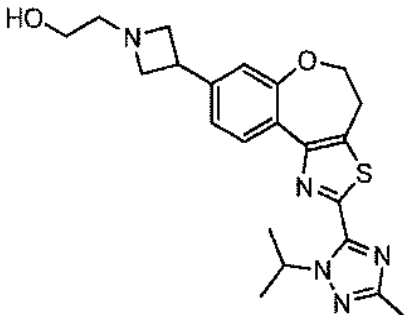
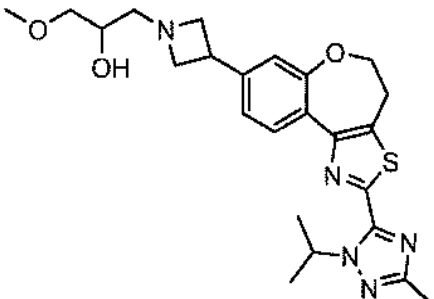
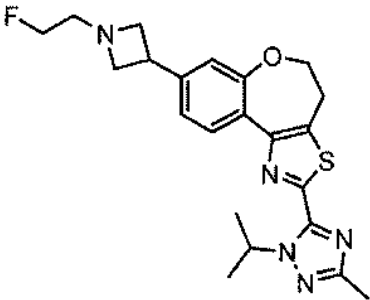
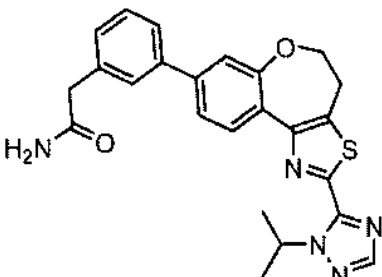
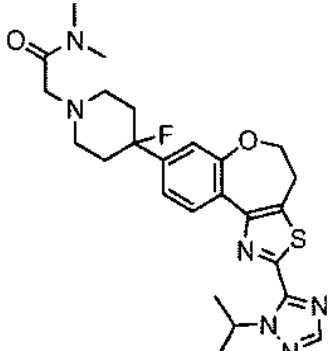
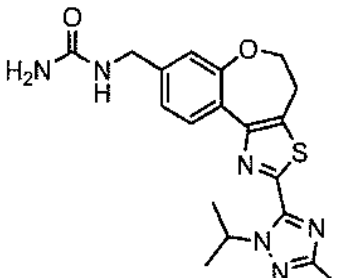
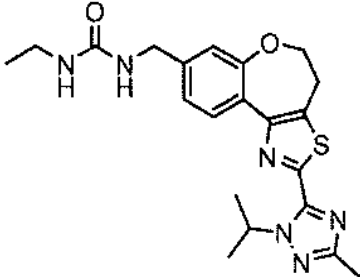
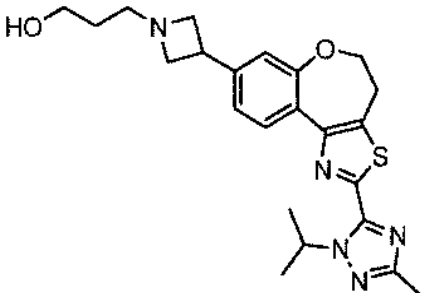
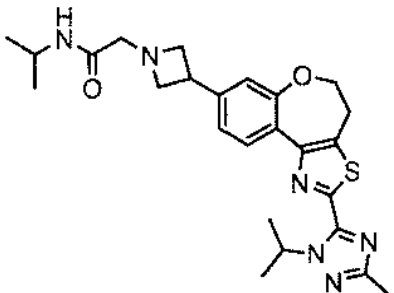
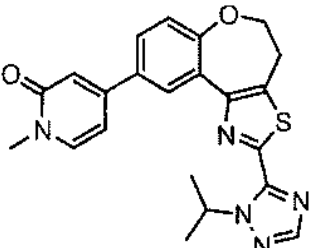
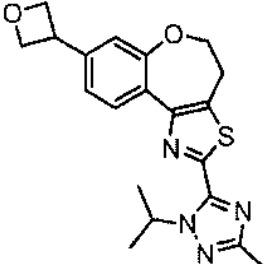
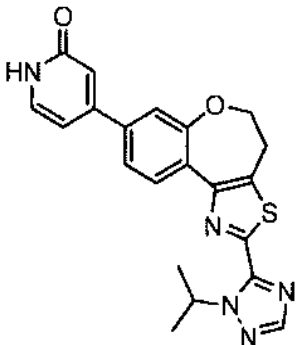
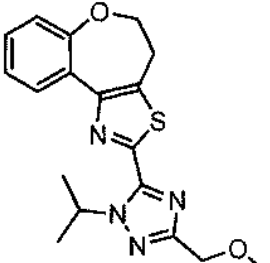
n.º	Estructura	Nombre
512		2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-etanol

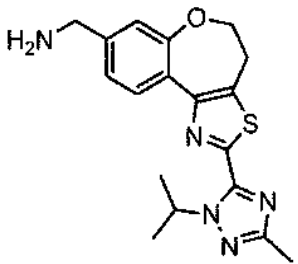
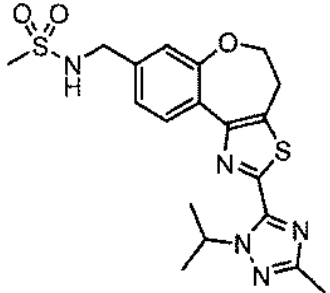
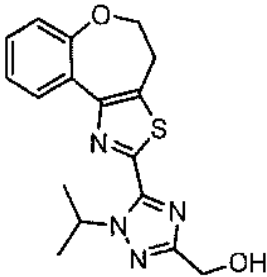
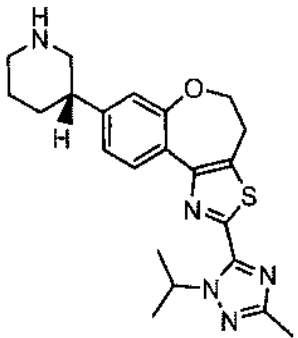
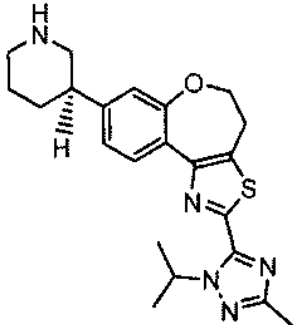
Tabla 2.

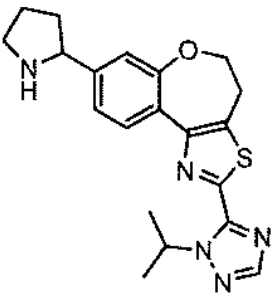
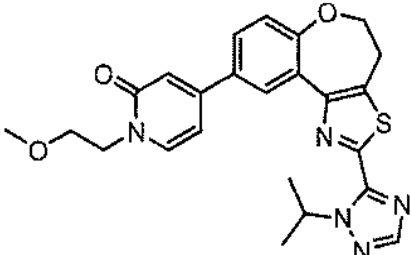
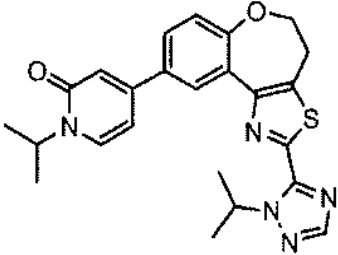
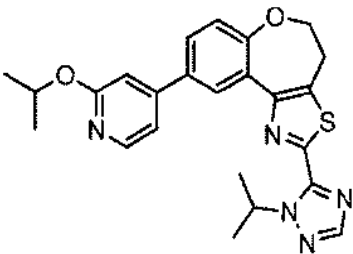
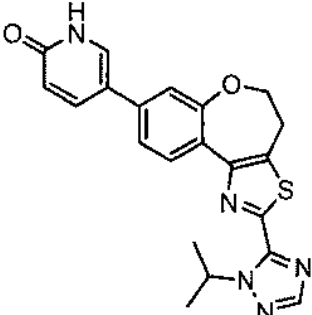
n.º	Estructura	Nombre
513		2-(2-Isopropil-2H-5-amino[1,2,4]triazol-3-il)-8-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
514		1-(8-Piperidin-4-il-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona
515		5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-metilpiridin-2-ona
516		2-(2-Isopropil-2H-5-amino[1,2,4]triazol-3-il)-9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

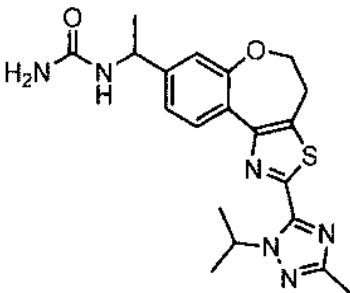
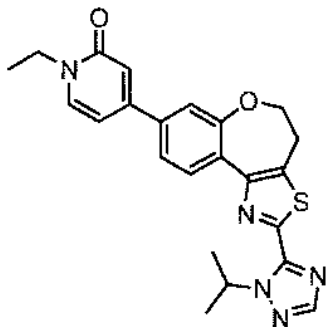
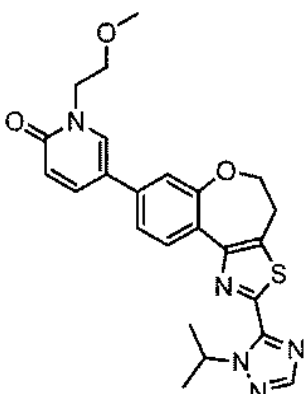
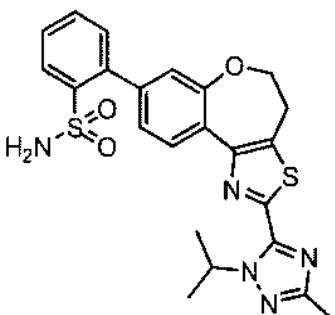
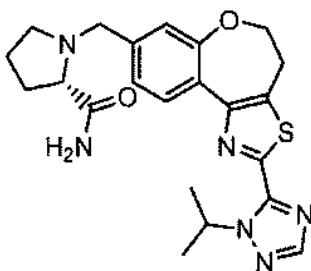
n.º	Estructura	Nombre
517		clorhidrato de 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-4-ol
518		2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metoxi-etil)-azetidín-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
519		2-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanol
520		1-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol
521		8-[1-(2-Fluoro-etil)-azetidín-3-il]-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

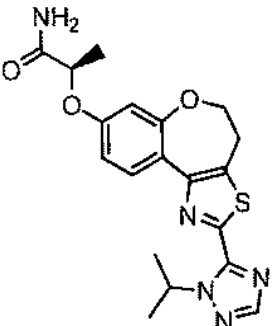
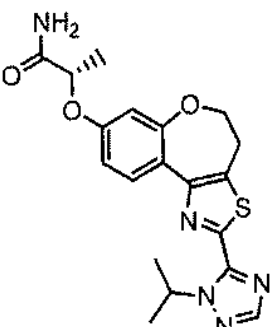
n.º	Estructura	Nombre
522		2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-fenil}-acetamida
523		2-{4-Fluoro-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida
524		{1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metil}-urea
525		1-etil-3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-urea
526		3-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ol

n.º	Estructura	Nombre
527		N-Isopropil-2-{3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida
528		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]1H-N-metilpiridin-2-ona
529		2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-oxetan-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
530		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona
531		2-(2-Isopropil-2H-5-metoximetil[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

n.º	Estructura	Nombre
532		C-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metilamina
533		N-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]metilmetanosulfonamida
534		2-(2-Isopropil-2H-5-hidroximetil[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
535		2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-3S-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
536		2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-3R-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

n.º	Estructura	Nombre
537		2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
538		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-2-metoxietilpiridin-2-ona
539		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-isopropilpiridin-2-ona
540		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-(2-isopropoxi)piridina
541		5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona

n.º	Estructura	Nombre
542		{1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etil}-urea
543		4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-etil-piridin-2-ona
544		5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-(2-metoxietil)-piridin-2-ona
545		2-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-bencenosulfonamida
546		amida del ácido (S)-1-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]metil-pirrolidina-2-carboxílico

n.º	Estructura	Nombre
		(R)-2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-amino-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno
547		(S)-2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-amino-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier vía que sea apropiada para el estado patológico a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, la parenteral (incluyendo la subcutánea, la intramuscular, la intravenosa, la intraarterial, la intradérmica, la intratecal y la epidural), la transdérmica, la rectal, la nasal, la tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), la vaginal, la intraperitoneal, la intrapulmonar y la intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden dosificar mediante una administración intralesional, incluyendo la perfusión o la puesta en contacto de otro modo del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado del receptor. En donde el compuesto se administre por vía oral, este se podrá formular en forma de píldora, de cápsula, de comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En donde el compuesto se administre por vía parenteral, entonces se podrá formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación inyectable unitaria, tal como se detalla en lo sucesivo.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. 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 veces al día (bid) o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del compuesto concreto. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de administración y de dosificación. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido se podrá ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un período de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante un cierto número de ciclos de terapia.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON 2-(3-AMINO-1-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-IL)-N-METIL-4,5-DIHIDROBENZO[B]TIENO[2,3-D]OXEPIN-8-CARBOXAMIDA

El compuesto de la presente invención es útil para tratar trastornos, estados patológicos y / o enfermedades hiperproliferativas incluyendo los caracterizados por una sobreexpresión de lípido quinasas, por ejemplo PI3 quinasa. Por consiguiente, otro aspecto de la presente solicitud incluye métodos de tratamiento o de prevención de enfermedades o estados patológicos que se pueden tratar o prevenir mediante la inhibición lípido quinasas, incluyendo PI3. En una realización de la solicitud, el método comprende administrar, a un mamífero que necesite la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptables de la misma. En una realización, un paciente humano es tratado con 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y un medio de soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto I se encuentra presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la PI3 quinasa.

Los tipos de cáncer que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de la presente solicitud incluyen mama, ovarios, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon - recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento de las enfermedades o estados patológicos descritos en el presente documento en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que sufra tal enfermedad o estado patológico. Se proporciona también el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y estados patológicos descritos en el presente documento en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufra tal trastorno.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con el fin de utilizar un compuesto de la Fórmula I para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo los seres humanos, este se formulará normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mezclando 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros hinchables y / o solubles en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes y agua. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se use dependerá de los medios y del fin para el que se esté aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan en general sobre la base de los disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como el agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos apropiados incluyen el agua, el etanol, el propilén glicol, los polietilén glicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes de deslizamiento, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y de mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica en bruto (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) en un disolvente apropiado en presencia de uno o más de los excipientes que se han descrito en lo que antecede. El compuesto de la presente invención se formula por lo general para dar formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para posibilitar al cliente una mejor tolerancia del régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación se puede envasar en una diversidad de maneras en función del método que se use para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los recipientes adecuados, que incluyen materiales tales como frascos (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir también un conjunto a prueba de manipulación indebida para impedir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositada sobre el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede incluir también unas advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida que tenga el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente 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 llevar a cabo mediante el mezclado a TA, a un pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con unos vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos

para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

5 El compuesto de la presente invención para el uso en el presente documento es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones a usar para una administración "in vivo" han de ser estériles. Tal esterilización se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

10 El compuesto puede almacenarse de modo ordinario como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden un compuesto de la Fórmula I se formularán, se dosificarán y se administrarán de una manera, es decir, en unas cantidades, unas concentraciones, unas pautas, un curso, unos vehículos y una vía de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto que se esté tratando, el mamífero concreto que se esté tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, la pauta de la administración y otros factores conocidos por los facultativos médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar estará regida por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Tal cantidad se encuentra preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedador o que vuelve al hospedador significativamente más susceptible a una hemorragia.

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

25 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores en las dosis 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, alcoholes butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil- o propil-parabeno; catecol; resorcina; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); péptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 radicales); proteínas tales como albúmina del suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones de formación de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y / o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilén glicol (PEG). Los principios farmacéuticos activos pueden estar también atrapados dentro de microcápsulas preparadas por ejemplo por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de transporte farmacológico coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúminas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en el documento *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª edición, Osol, A., Ed. (1980).

30 Pueden fabricarse preparaciones de liberación sostenida de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contengan 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, matrices que se encuentran en forma de artículos conformados, por ejemplo, láminas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (la patente de EE. UU. con n.º 3.773.919), copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, etileno - acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico - ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímeros de ácido láctico - ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

35 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el documento *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más principios accesorios. En general, las formulaciones se preparan al poner el principio activo en asociación de manera uniforme e íntima con unos vehículos líquidos o unos vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y entonces, si fuera necesario, conformar el producto.

Las formulaciones de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida adecuadas para una administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.

Los comprimidos compactados se pueden preparar mediante la compactación, en una máquina adecuada, del principio activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden opcionalmente recubrir o impregnar y opcionalmente se formulan de tal modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo a partir de las mismas.

Los comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires se pueden preparar para el uso oral. Las formulaciones de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida previstas para el uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable para el paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado 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 granulantes 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 estar sin recubrir o se pueden recubrir por técnicas conocidas, incluyendo la microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo más prolongado. Puede emplearse, por ejemplo, un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca o la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una crema o un ungüento tópico que contenga el principio activo o los principios activos en una cantidad de, por ejemplo, un 0,075 a un 20 % en p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los principios activos se pueden emplear con una base de ungüento o bien paraafínico o bien miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite - en - agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tales como propilen glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de modo deseable, un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen el sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de un modo conocido. A pesar de que la fase puede contener meramente un emulsionante, de modo deseable esta contendrá una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con la grasa como con el aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere la inclusión tanto de un aceite como de una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin el estabilizante o los estabilizantes constituyen la así llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la así llamada base de ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilenos con un ácido graso (por ejemplo, polioxietileno - estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileno - oxiceanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, polioxietileno - monooleato de sorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida se pueden presentar en forma de preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que ya se han mencionado en lo que antecede. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear de modo convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, para la preparación de inyectables se pueden usar de forma similar ácidos grasos tales como el ácido oleico.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material del vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará en función del hospedador a tratar y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a una administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material del vehículo, que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso : peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar unas cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a una infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que pueda tener lugar una infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml / h.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, sustancias bacteriostáticas y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica para los ojos también incluyen las gotas para los ojos, en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 20 % en p / p, por ejemplo de aproximadamente un 0,5 a un 10 % en p / p, por ejemplo de aproximadamente un 1,5 % en p / p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las grageas, que comprenden el principio activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; las tabletas, que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y los colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base apropiada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo los tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca, de tal modo que pueda llegar a los alvéolos pulmonares. Las formulaciones adecuadas incluyen las soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos que se han usado en lo que antecede en el tratamiento o la profilaxis de trastornos tal como se describe en lo sucesivo.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para su pulverización que además del principio activo contienen unos vehículos que se sabe en la técnica que son adecuados.

Las formulaciones se pueden envasar en paquetes monodosis o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en un estado liofilizado que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles del tipo antes descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, tal como se ha indicado en lo que antecede en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo tal como se ha definido en lo que antecede, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos,

que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Se puede emplear 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida sola o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descritos en el presente documento tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En ciertas realizaciones se combina 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida en una formulación farmacéutica de combinación, o en un régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tenga propiedades antiproliferativas o que sea útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, un cáncer). El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias a las de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, de tal modo que no se afecten negativamente el uno a la otra. Tales compuestos estarán presentes de modo conveniente en combinación en unas cantidades que sean efectivas para el fin previsto. En una realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de la Fórmula I, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como se describe en el presente documento.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración conjunta, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única y la administración consecutiva en uno y otro orden, en donde preferiblemente hay un período de tiempo durante el cual ambos (o todos) los agentes activos ejercen de forma simultánea sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes de administración conjunta anteriores son las que se usan actualmente y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y mostrarse "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se usan de forma conjunta es superior a la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede obtener cuando los principios activos: (1) se formulan de forma conjunta y se administran o se entregan de modo simultáneo en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) se entregan con alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por otro régimen. Cuando se administran en una terapia con alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se entregan de modo secuencial, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringuillas separadas, píldoras o cápsulas separadas o infusiones separadas. En general, durante la terapia con alternancia, se administra de forma secuencial una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en una terapia de combinación las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

En una realización particular de la terapia anticáncer se puede combinar un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los que se describen en el presente documento, así como combinarse con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración por lo menos de un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de por lo menos otro método adicional para el tratamiento del cáncer. Las cantidades de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y el otro agente o agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y las temporizaciones relativas de la administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

METABOLITOS DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

También caen dentro del alcance de la presente solicitud los productos metabólicos *in vivo* de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la desamidación, la esterificación, la desesterificación y la escisión enzimática, del compuesto administrado. Por consiguiente, la solicitud incluye metabolitos de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, incluyendo compuestos que se producen mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos se identifican por lo general mediante la preparación de un radioisótopo (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) radiomarcado de un compuesto de la invención, administrando este por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg / kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, simio o una

persona humana, dejando tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando de la orina, de la sangre o de otras muestras biológicas sus productos de conversión. Estos productos se aíslan con facilidad debido a que los mismos están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse sobre los epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras metabólicas se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM, de LC / EM o de RMN. En general, se efectúa el análisis de metabolitos de la misma forma que los estudios convencionales de metabolismo farmacológico bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otro modo "*in vivo*", pueden ser útiles para ensayos de diagnóstico destinados a determinar 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 que se han descrito en lo que antecede. El kit comprende un recipiente que comprende 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. El kit puede tener además una etiqueta o prospecto, sobre o adjunto al recipiente. La expresión "prospecto" se usa para referirse a unas instrucciones que normalmente se incluyen en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y / o las advertencias en relación con el uso de tales productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, blísteres, etc. El recipiente se puede formar a partir de una gran variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede albergar 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida o una formulación de la misma, que sea eficaz para tratar el estado patológico y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo de la composición es 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para tratar el estado patológico en cuestión, tal como un cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o un acontecimiento o enfermedad neurotraumática. En una realización, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que comprende 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida puede utilizarse para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anómalo. La etiqueta o el prospecto pueden indicar también que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Como alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender adicionalmente un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI, *bacteriostatic water for injection*), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Este puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que las necesita.

En otra realización, los kits son adecuados para la entrega de formas sólidas orales de 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, tales como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo incluye preferiblemente un gran número de dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de un kit de este tipo es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster 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 una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o una ficha con calendario, que designe los días en la pauta de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida en su interior; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en su interior, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender adicionalmente un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Este puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de benzoxazepina de la Fórmula I, incluyendo 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida, se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a aquellos que son bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida son facilitados en general por fuentes comerciales, por ejemplo Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son compuestos que se preparan fácilmente mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante métodos que se describen de forma general en el documento de Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1 - 23, Wiley, Nueva York (ed. 1967 - 2006), o en el documento *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4ª edición, ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea de Beilstein).

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

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar a título individual o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante un enfoque de "cortar y mezclar" combinatorio o mediante múltiples síntesis en paralelo, usando una química o bien de fase en solución o bien de fase sólida, o mediante unos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la solicitud se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para fines ilustrativos, los Procedimientos Generales muestran métodos generales que se pueden aplicar para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, así como de compuestos intermedios clave. Las secciones de las figuras y de los ejemplos contienen una descripción detallada de etapas individuales de reacción. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. A pesar de que ciertos materiales de partida y vías de obtención se representan en los Esquemas, los Procedimientos Generales y los Ejemplos, se pueden sustituir por otros materiales de partida y otras rutas similares para proporcionar una diversidad de derivados y / o de condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos que se preparan mediante los métodos que se describen en lo sucesivo se pueden modificar adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales remotos (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará en función de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos adecuados de protección de amino incluyen acetilo, trifluoracetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos de protección y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, tercera ed., 1999.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser ventajoso separar los 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 se purifican (en lo sucesivo en el presente documento, se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado por las técnicas comunes en el sector. Por lo general, tales separaciones implican una extracción de múltiples fases, una cristalización a partir de un disolvente o una mezcla de disolventes, una destilación, una sublimación o una cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, incluyendo, por ejemplo, fase inversa y fase normal; exclusión de tamaños; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB, *simulated moving bed*) y cromatografía preparativa de capa fina o de capa gruesa; así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o para volver separable de otro modo un producto deseado, un material de partida que no haya reaccionado o un producto secundario de reacción. Tales reactivos incluyen adsorbentes y absorbentes, por ejemplo carbón activo, tamices moleculares o medios de intercambio iónico. Como alternativa, 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 de corona o reactivos de extracción iónica de líquido / líquido (LIX).

La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción de múltiples fases. Un experto en la materia aplicará unas técnicas que logren con la mayor probabilidad la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas, por métodos bien conocidos por los expertos en la materia tales como la cromatografía y / o la cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diastereómeros y la conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Así mismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna quiral de HPLC.

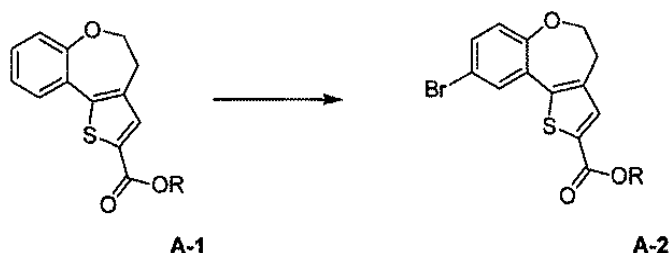
Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "*Stereochemistry of Organic Compounds*", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Cromatogr.* 113 (3), 283 - 302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, la separación de los diastereómeros y la conversión en los estereoisómeros puros y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales, véase "*Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estrichina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que porten grupos funcionales ácidos tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o por cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales tales como el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, mediante el método (2), se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "*Stereochemistry of Organic Compounds*", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar al hacer reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica comporta formar ésteres quirales tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-mentilo, en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluormetil)fenilo (Jacob III., *J. Org. Chem.* (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de RMN de ^1H para determinar la presencia de los dos diastereómeros o enantiómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropoisoméricos se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa, siguiendo unos métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisoméricas (el documento WO 96/15111). Mediante el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("*Chiral Liquid Chromatography*" (1989), W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, *J. Chromatogr.* (1990) 513: 375 - 378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos que se usan para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

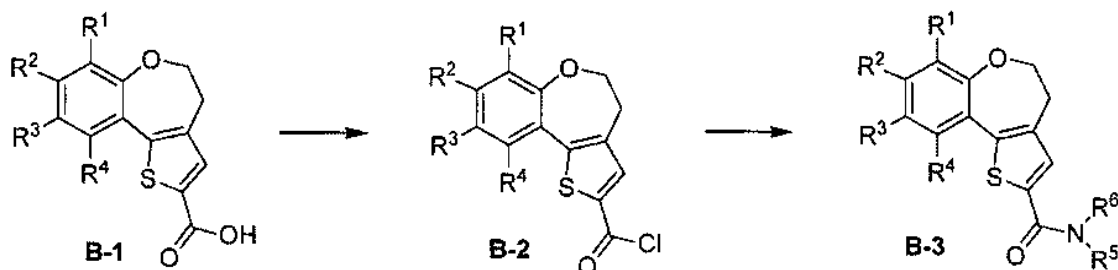
PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

Procedimiento General A



Los productos intermedios de benzoxepina, ésteres de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato, A-1 se pueden brominar de forma selectiva con N-bromosuccinimida (NBS) en DMF para dar ésteres de 9-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato A-2.

Procedimiento General B



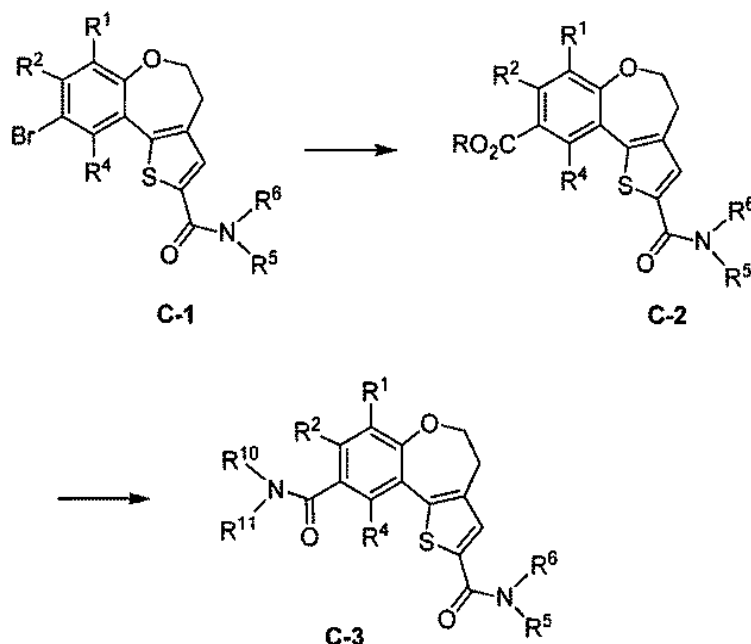
Los productos intermedios de ácido carboxílico de benzoxepina B-1 se convierten en el cloruro de ácido B-2 y se hacen reaccionar con aminas primarias o secundarias con trietilamina, DMAP, y disolvente tal como diclorometano. La reacción con una amina primaria puede estar seguida por N-alquilación, por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

Por ejemplo, a una suspensión de ácido carboxílico (0,4 mmol) en diclorometano anhidro, se añade cloruro de oxalilo (0,7 mmol) y una gota de dimetil formamida. Después de 30 minutos, concentrar a vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo, y se añaden carbonato de potasio (0,9 mmol) y una amina, por ejemplo anilina (0,48 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente (TA) antes de la dilución con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a vacío.

Como alternativa, otros ésteres activos de los productos intermedios de ácido carboxílico de benzoxepina B-1 se pueden formar como anhídridos, imidazolidas de acilo, azidas de acilo, y ésteres de NHS para reaccionar con aminas. También, los productos intermedios de ácido carboxílico de benzoxepina B-1 se pueden acoplar con aminas mediante la formación *in situ* de productos intermedios de éster activos bajo la amplia gama de reactivos y metodología de acoplamiento de péptidos.

Por ejemplo, a una solución del ácido carboxílico (1 eq) en DMF (6 ml) se añade la amina (1,3 eq), HATU (1,3 eq) y diisopropiletil amina (1,3 eq + 1,3 eq para cada sal de HCl de la amina) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x), se secó (MgSO_4), se redujo a vacío y se purificó sobre sílice para dar la amida final.

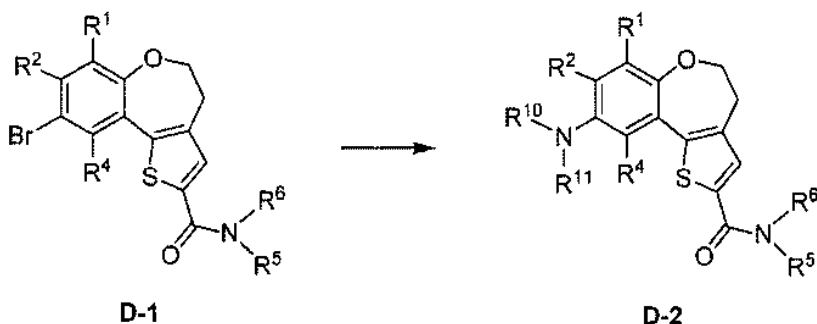
Procedimiento General C



Los productos intermedios de 9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida C-1 se carbonilan con monóxido de carbono bajo alta presión con catálisis con paladio, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y un alcohol, tal como metanol para dar el producto intermedio de carboxamida C-2. Saponificación con hidróxido de litio, hidróxido de sodio u otra base acuosa para dar el producto intermedio de ácido 8-carboxílico, seguido por el acoplamiento de una amina primaria o secundaria con un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o DCC da el producto intermedio de 9-carboxamida C-3.

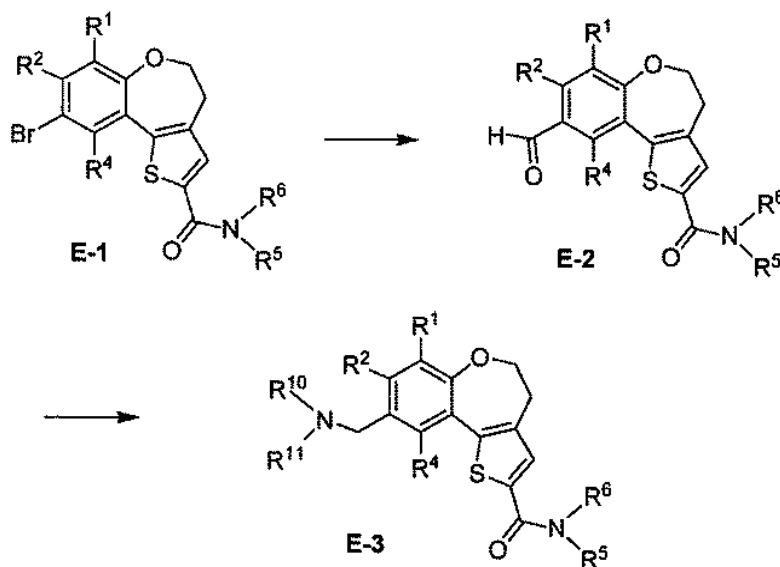
Como alternativa, el producto intermedio C-3 se puede preparar directamente a partir del producto intermedio de bromo C-1 por aminocarbonilación, siguiendo los procedimientos de Wannberg y col. (2003) *J. Org. Chem.* 68: 5750 - 5753.

Procedimiento General D



Los productos intermedios de 9-Bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida D-1 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 calentamiento para dar productos aminados D-2.

Procedimiento General E



Los productos 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 se amina de forma reductora con un hidruro tal como acetoxiborohidruro de sodio y una amina primaria o secundaria ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$).

Las figuras 1 - 15 muestran métodos generales para la preparación de compuestos y productos intermedios de benzoxepina de la Fórmula.

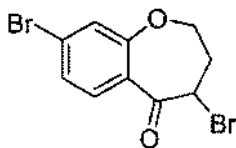
Ejemplos

Las reacciones químicas que se describen en los Ejemplos se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros inhibidores de PI3K de la invención y se considera que métodos alternativos de preparación de los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la

síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante una protección apropiada de los grupos que puedan interferir, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica que no sean los que se describen en el presente documento y / o mediante la realización de unas modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerán que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos que se describen en lo sucesivo, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Los reactivos se adquieren de suministradores comerciales tales como Sigma Aldrich Chemical Company y se usan sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones que se exponen se llevan a cabo por lo general con una presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros y los matraces de reacción están equipados por lo general con septos de caucho para la introducción de sustratos y de reactivos por medio de una jeringuilla. Los objetos de vidrio se secan en horno y / o se secan por calor. La cromatografía en columna se lleva a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de RMN de ^1H se obtienen a 400 MHz en soluciones deuteradas de CDCl_3 , de $\text{DMSO}-d_6$, de CH_3OD o de acetona- d_6 (notificadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se notifican picos múltiples, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se notifican en hercios (Hz). Las estructuras químicas se denominan de acuerdo con: designación del suministrador; convenciones de la IUPAC; ChemDraw Ultra, versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA; o Autonom 2000 Name, MDL Inc. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente que un compuesto puede tener más de un nombre, de acuerdo con diferentes convenciones.

Ejemplo 1 4,8-dibromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona



Etapas 1: 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo

3-Bromofenol sólido (10,0 g, 58 mmol) se añadió en porciones a una suspensión agitada de K_2CO_3 en acetona (100 ml) a TA. Se añadió yoduro de sodio (NaI, 1,0 g), seguido por 4-bromobutirato de etilo (9,2 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche, se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo para dar 4-(3-bromo-fenoxi)butanoato de etilo.

Etapas 2: Ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico

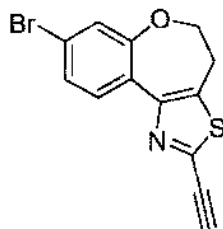
4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo se recogió en 100 ml de THF y 50 ml de agua y se trató con hidróxido de litio LiOH (hidrato, 4,9 g). La totalidad se calentó a 50 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta TA y se acidificó hasta pH 1 con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio para dar ácido 4-(3-Bromofenoxi)butanoico en bruto como un sólido pegajoso. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) 7,24 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Etapas 3: 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una suspensión agitada de ácido polifosfórico (PPA, ca. 60 g) y celite (ca. 40 g) en 100 ml de tolueno se añadió ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico en bruto (ca. 58 mmol) en una porción, lavado de 10 ml de tolueno. La suspensión resultante se calentó a 110 °C durante 5 h. El tolueno se decantó a través de un tapón de celite y la pasta restante se lavó de manera repetida con tolueno y acetato de etilo. El eluyente se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (4 : 1 de hex : EtOAc) para dar 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (7 g, ca. 50 % de rendimiento). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1 H), 4,24 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 2,79 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,14 (m, 2 H).

Etapas 4: 4,8-dibromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una solución agitada de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (3,10 g; 12,8 mmol) en Et_2O a 0 °C se añadió Br_2 (625 μl ; 12,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA a lo largo de 2 h. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 20 % de EtOAc en hexanos) para dar 4,8-dibromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona como un sólido incoloro (4,0 g, 96 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 - 7,21 (m, 2 H), 7,55 (d, $J = 8,0$, 1 H), 4,87 (app. t, $J = 5,2$, 2 H), 4,33 - 4,39 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 1 H), 2,78 - 2,91 (m, 1 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H).

Ejemplo 2 8-Bromo-2-etinil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

5 Etapa 1: Éster etílico del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una solución agitada de 4,8-dibromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (2,17 g; 6,8 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió tiooxamato de etilo (2,72 g; 20,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo a lo largo de 4 d. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 20 % de EtOAc en hexanos) para dar éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico como un sólido de color amarillo (1,08 g, 45 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 4,42 (q, $J = 7,2$, 2 H), 4,31 (app. t, $J = 5,2$, 2 H), 3,32 (app. t, $J = 5,2$, 2 H), 1,38 (t, $J = 7,2$, 3 H).

15 Etapa 2: Ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una solución agitada de éster etílico del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en THF (10 ml) y MeOH (5 ml) se añadió una solución de NaOH (117 mg, 2,9 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h tiempo tras el cual esta se acidificó con HCl 2 M. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico como un sólido incoloro (396 mg; 83 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 4,33 (t, $J = 5,2$, 2 H), 3,36 (t, $J = 5,2$, 2 H).

25 Etapa 3: (8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-metanol

Tetrahidroaluminato de litio (0,363 g, 9,56 mmol) se suspendió en tetrahydrofurano (30 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,04 g, 3,19 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) a continuación se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó al tiempo que se calentaba hasta TA durante 12 h. La CL - EM indicó que la reacción se convirtió completamente con una impureza no caracterizada minoritaria presente (< 5 %). La reacción se interrumpió mediante la dilución con una solución de sal de Rochelle saturada y EtOAc (1 : 1, 200 ml). La mezcla se agitó de forma muy enérgica hasta que las fases se separaron. Las capas a continuación se repartieron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de ISCO (columna de 40 g, 0 - 75 % de EtOAc / heptano) para proporcionar 0,63 g (63 % de rendimiento) de (8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-metanol. CL / EM (ESI+): m / z 313,2 (M + H).

Etapa 4: 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbaldehído

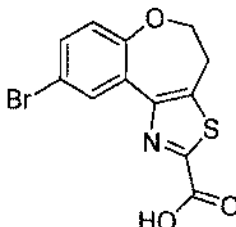
Cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,9 mmol) se añadió gota a gota a una solución de metil sulfóxido (0,20 ml, 2,9 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y la mezcla resultante se agitó 5 min. Una solución de (8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-metanol (0,60 g, 1,9 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió en porciones a la mezcla y seguido inmediatamente por trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se supervisó mediante la desaparición del alcohol de partida. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de ISCO (0 - 50 % de EtOAc / heptano) para proporcionar 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbaldehído (0,41 g, 69 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1 H), 8,39 (dd, $J = 8,5$, 6,8, 1 H), 7,37 - 7,15 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 4,12 (d, $J = 9,5$, 1 H).

50 Etapa 5: 8-Bromo-2-etinil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbaldehído (0,688 g, 2,2 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y 2-diazo-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (0,923 g, 4,44 mmol) se añadió seguido por carbonato de potasio (0,613 g, 4,44 mmol). La mezcla resultante se agitó 12 h a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de NH_4Cl sat. y se agitó 5 min. Se diluyó con H_2O y EtOAc, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de ISCO (columna de 24 g, 0 - 25 % de EtOAc / heptano) para proporcionar 8-Bromo-2-etinil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un

aceite (0,26 g, 38 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 8,5$, 1 H), 7,31 - 7,18 (m, 2 H), 4,37 (t, $J = 5,1$, 2 H), 3,49 (s, 1 H), 3,33 (t, $J = 5,1$, 2 H)

Ejemplo 3 Ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico



Etapas 1: 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxi)fenil)etanona

- 10 A una solución agitada de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (10 g, 46,5 mmol) en metil etil cetona (100 ml) se añadió K_2CO_3 (13,5 g, 97,7 mmol) seguido por 1,2-dibromoetano (20 ml, 232,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de reflujo suave (ca. 80 °C) durante 16 h punto en el que el matraz de reacción se enfrió hasta TA. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y el disolvente se retiró por una evaporación rotatoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Et_2O / EtOAc (4 : 1, 500 ml) y el sólido precipitado (el dímero de alquilación) se retiró por filtración. El filtrado se lavó con NaOH 2 N (100 ml) y la porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxi)-fenil)etanona en bruto (8,07 g, 55 %)

Etapas 2: 7-bromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona

- 20 A una pasta de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1,48 g, 37,1 mmol) en THF (~ 50 ml) a TA se añadió 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxi)fenil)etanona (8,07 g, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta reflujo y se dejó agitar durante 20 h. El disolvente se retiró bajo presión de vacío y el residuo concentrado se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (4 : 1 de acetato de etilo / éter de petróleo). El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo después de que los disolventes se hubieran retirado, proporcionando 4,22 g (70 %) de 7-bromo-3,4-dihidro-benczo[b]oxepin-5(2H)-ona. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 2,6$, 8,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 2 H).

Etapas 3: 4,7-dibromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona

- 30 A 7-bromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (3 g, 12 mmol) en éter (110 ml) se añadió bromuro (0,7 ml, 14 mmol) y se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de cromatografía de ISCO (hexano a 20 % de hexano en EtOAc a lo largo de 45 minutos). Se recogieron las fracciones y se concentraron para dar 4,7-dibromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (3,53 g, 89 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 2,5$, 1 H), 7,52 (dt, $J = 28,5$, 14,2, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,7$, 1 H), 4,95 (dd, $J = 7,6$, 6,8, 1 H), 4,53 - 4,36 (m, 1 H), 4,17 (ddd, $J = 12,8$, 9,9, 4,4, 1 H), 3,04 - 2,84 (m, 1 H), 2,52 (ddt, $J = 14,7$, 7,8, 4,5, 1 H)

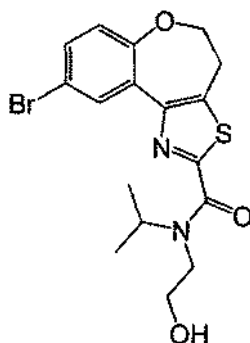
Etapas 4: Éster etílico del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

- 40 A 4,7-dibromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (3,4 g, 11 mmol) y tioamidooxalato de etilo (4,2 g, 32 mmol) se añadió etanol (81 ml) y se calentó a reflujo (a 80 °C) durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se recogió por filtración para dar éster etílico del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,59 g, 69 %). CL / EM (ESI+): m / z 355 (M + H).

Etapas 5: Ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

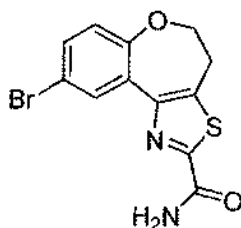
- 50 A éster etílico del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,52 g, 7,11 mmol) y LiOH (1,53 g, 36,6 mmol) se añadió THF (6,5 ml) y agua (6,5 ml) y se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el THF. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl 1 N y se calentó en un baño de agua para solubilizar el sólido. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico. CL / EM (ESI+): m / z 327 (M + H)

Ejemplo 4 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico



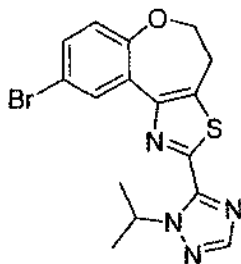
5 Ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,4 g, 7,4 mmol) se disolvió en N,N-Dimetilformamida (DMF, 50 ml, 600 mmol). Se añadió Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano (3,1 g, 8,1 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (6,4 ml, 37 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos. Se añadió 2-(isopropilamino)etanol (1,5 g, 15 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 2 horas. Más Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano se añadió a la reacción (2,8 g, 7,4 mmol) y se dejó agitar la reacción durante otras 3 horas. La reacción se completó por CL - EM. Se concentró a vacío y se purificó de forma ultrarrápida sobre el ISCO de 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos dos veces para dar (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,05 g, 68 % de rendimiento).

Ejemplo 5 Amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico



15 A ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,13 g, 6,53 mmol) en THF (22 ml) se añadió cloruro de amonio (1,40 g, 26,1 mmol), DIEA (2,27 ml, 13,1 mmol) y a continuación HATU (2,73 g, 7,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,12, rendimiento cuantitativo). CL / EM (ESI+): m / z 327 (M + H)

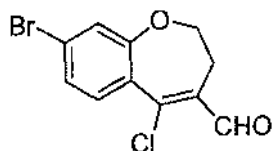
25 Ejemplo 6 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



30 A amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,12 g, 6,52 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanoamina (7,3 ml, 54,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar hasta 95 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se trató con una suspensión de clorhidrato de isopropil hidrazina (0,865 g, 7,82 mmol) en ácido acético (18,5 ml) y agua (2,35 ml). La mezcla se calentó en un vial sellado a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo, bicarbonato de sodio, y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo con cuidado después de que disminuyera el burbujeo. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se purificó por medio de cromatografía de ISCO (hexano a 20 % de hexano en EtOAc a lo largo de 45 minutos). Se recogieron las fracciones y se concentraron para dar 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-

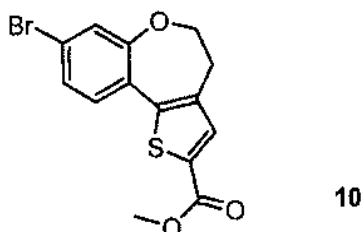
[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,897 g, 35 %). CL / EM (ESI+): m / z 393 (M + H). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 2,5$, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,34 (dd, $J = 8,6$, 2,5, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,6$, 1 H), 5,84 (dt, $J = 13,5$, 6,8, 1 H), 4,40 (t, $J = 5,0$, 2 H), 3,42 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,66 (d, $J = 6,6$, 6 H)

5 Ejemplo 7 (Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]oxepin-4-carbaldehído



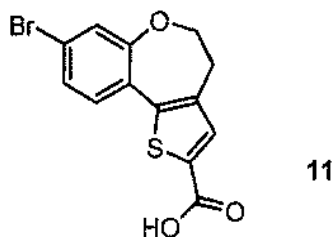
10 Oxicloruro de fósforo, POCl_3 (1,88 ml, 20,8 mmol) se añadió gota a gota a DMF (5 ml) a 0 °C. Después de 30 min una solución de 8-bromo-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (2,0 g, 8.3 mmol) en 8 ml DMF se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA para agitar 2 h, a continuación se vertió lentamente por encima de agua helada agitada rápidamente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar (Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]oxepin-4-carbaldehído.

15 Ejemplo 8 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo



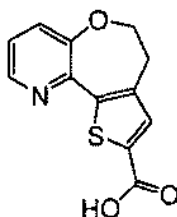
20 (Z)-8-Bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenczo[b]oxepin-4-carbaldehído 9 se disolvió en 10 ml DMF y se trató de forma secuencial con carbonato de potasio (2,20 g, 16,6 mmol) y tioglicolato de metilo (0,83 ml). La totalidad se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20 - 50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2,20 g (78 % de rendimiento) 10 como un sólido incoloro. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) 7,70 (s, ^1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, ^1H), 7,31 - 7,28 (m, 2 H), 4,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,21 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H).

25 Ejemplo 9 Ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico 11



30 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxilato de metilo 10 se trató con hidróxido de litio en agua y tetrahidrofurano (THF) para dar 11.

35 Ejemplo 10 Ácido 10-aza-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico



40 Etapa 1: 2-yodo-3-(2-tiofen-3-il-etoxi)-piridina

A una solución que contenía 2-yodo-3-hidroxipiridina (1,85 g, 8,37 mmol), 2-(3-tienil)etanol (1,20 ml, 10,9 mmol) y trifenilfosfina (2,85 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (46,2 ml, 5,70 mmol) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,14 ml, 10,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc / Hex (0 - 100 %) con elución al 30 % para dar 2-yodo-3-(2-tiofen-3-il-etoxi)-piridina (rendimiento 90 %). EM: (ESI+) 332,2

Etapas 2: 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina

A una solución de 2-yodo-3-(2-tiofen-3-il-etoxi)-piridina (1,15 g, 4,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (60,9 ml, 787 mmol) se añadió carbonato de potasio (2,80 g, 20,2 mmol), trifenilfosfina (212 mg, 0,809 mmol), cloruro de tetraetilamonio (4,05 mmol) y acetato de paladio (90,8 mg, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM a continuación se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc / Hex (0 - 100 %), el producto se eluyó al 30 % para dar 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina (rendimiento 60 %). EM: (ESI+) 204,3

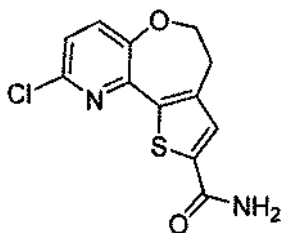
Etapas 3: 2-bromo-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina)

10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina (1,73 g, 8,51 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml, 400 mmol) y ácido acético (20 ml, 400 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. N-bromosuccinimida (1,67 g, 9,36 mmol) se añadió en porciones 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 de carbonato de sodio sat. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación rotatoria el producto en bruto se cromatografió sobre Isco (gradiente de hexano - EtOAc, 0 - 100 %) con elución al 20 % de EtOAc para dar 2-bromo-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina). EM: (ESI+) 283,2

Etapas 4: Ácido 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico

A una solución de 2-bromo-(10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepina) (0,700 g, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (25,0 ml, 308 mmol) se añadió 2,50 M de n-butil litio en hexano (1,19 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se añadió a una pasta de hielo seco en THF (15 ml) a continuación se agitó 2 h. La mezcla de reacción se interrumpió con agua a continuación se basificó ligeramente y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 a continuación se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar ácido 10-aza-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico (rendimiento 62 %). EM: (ESI+) 248,3

Ejemplo 11 amida del ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico



Etapas 1: 6-cloro-2-yodopiridin-3-ol

A una solución de 6-cloro-piridin-3-ol (112 g, 868 mmol) en THF (800 ml) / agua (800 ml) se añadió carbonato de sodio (92,0 g, 1,736 moles) y yodo (244,2 g, 1,04 moles). La mezcla de reacción se agitó a TA 4 h. La capa acuosa con contenido en producto se separó y se lavó con hexano (400 ml x 2). La capa acuosa se neutralizó hasta pH = 7 con HCl y a continuación se extrajo EtOAc (500 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se lavó con EtOAc para dar 163 g de 6-cloro-2-yodopiridin-3-ol, rendimiento: 75 %. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 11,13 (s, 1 H, OH), 7,31 (dd, J = 8,4, 12,8 Hz, 2 H).

Etapas 2: 2-(tiofen-3-il)etanol

Tetrahidrofurano (200 ml) se añadió a LiAlH₄ (4,56 g, 0,12 moles) y la mezcla se agitó a 0 °C. Ácido 2-(tiofen-3-il)acético (14,2 g, 0,1 moles) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a esta temperatura. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas más. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (200 ml) lentamente y a continuación 5 ml de agua. La suspensión se filtró a través de celite, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para dar 2-(tiofen-3-il)etanol (12,44 g, rendimiento: 99 %). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 5,92 - 5,87 (m, 1 H), 5,69 - 5,66 (m, 1 H), 5,57 (s, 1 H) 2,90 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 2,38 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1,55 - 1,42 (m, 2 H).

Etapa 3: 6-cloro-2-yodo-3-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina

A una solución de 6-cloro-2-yodopiridin-3-ol (6,75 g, 26,4 mmol), 2-(3-tienil) etanol (3,79 ml, 34,4 mmol) y trifenilfosfina (9,01 g, 34,4 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,76 ml, 34,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice (con elución al EtOAc / Hexanos = 1 : 20) para dar 5,5 g de 6-cloro-2-yodo-3-(2-(tiofen-3-il)etoxi)-piridina. Rendimiento: 58 %. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,50 - 7,43 (m, 3 H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 366 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Etapa 4: 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

A una solución de 6-cloro-2-yodo-3-(2-(tiofen-3-il)etoxi)piridina (9,14 g, 25,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió cloruro de tetra-etilamonio (4,14 g, 25,0 mmol), carbonato de potasio (6,91 g, 50,0 mmol) y trifenilfosfina (1,31 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se desgaseificó y a continuación se cargó con N_2 tres veces. Acetato de paladio (0,561 g, 2,50 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM a continuación se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para conseguir el producto en bruto, que se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc / Hexanos = 1 : 10) para dar 54,6 g de 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (Rendimiento: 89 %) RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,60 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,32 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,20 (t, J = 4,4 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 238 $[\text{M} + \text{H}]^+$

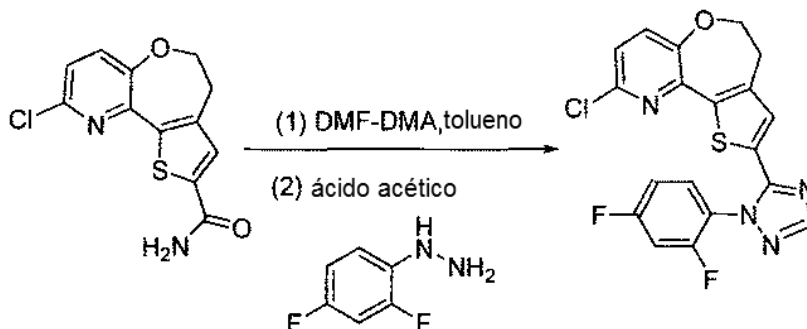
Etapa 5: 2-Bromo-9-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (4,33 g, 18,2 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml, 600 mmol) / ácido acético (40 ml, 700 mmol). La solución se enfrió hasta 0 - 5 °C y se añadió una solución de N-bromosuccinimida (3,57 g, 20,0 mmol) en 10 ml de DCM lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato de sodio saturada. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar 2-bromo-9-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, ArH), 7,18 (s, 1 H, =CH), 4,32 (t, J = 4,4 Hz, 2 H, CH_2), 3,17 (t, J = 4,4 Hz, 2 H, CH_2).

Etapa 6: Ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

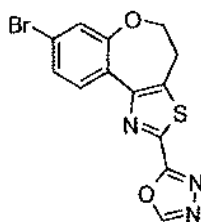
A una solución de 2-Bromo-9-cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (0,440 g, 1,56 mmol) en tetrahidrofurano (24,0 ml, 296 mmol) se añadió 2,50 M de n-Butil litio en hexano (0,748 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se burbujeó con gas CO_2 seco durante 0,5 - 1 hora. La mezcla de reacción se interrumpió con agua a continuación se basificó ligeramente y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa acuosa se acidificó hasta pH = 2 a continuación se extrajo con DCM (2 x) para dar 0,34 g de ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (Rendimiento: 76 %) RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 13,28 (s, 1 H, COOH), 7,64 - 7,35 (m, 3 H, ArH), 4,36 (t, J = 4,4 Hz, 2 H, CH_2), 3,24 (t, J = 4,4 Hz, 2 H, CH_2). Etapa 7: amida del ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico Una mezcla de ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (24,6 g, 87,5 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (68 g, 525 mmol), cloruro de amonio (18,7 g, 350 mmol) y HATU (66,5 g, 175 mmol) en N,N-Dimetil-formamida (200 ml) se agitó a TA durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar 23 g de amida del ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (rendimiento: 94 %) RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,96 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 281 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 12 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno



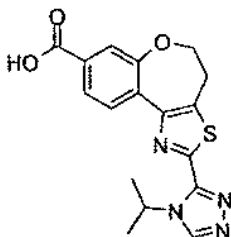
A una suspensión de amida del ácido 9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (22 g, 76,8 mmol) en tolueno seco (250 ml) se añadió DMA - DMF (56,1 g, 471,4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente y el exceso de DMA - DMF, el residuo (13,6 g, 94,3 mmol) se disolvió en ácido acético (250 ml) y (2,4-difluorofenil)hidrazina (16,6 g, 115,2 mmol) se añadió en la mezcla. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se trató con EtOAc - agua (500 ml, 5: 1 (v / v)). La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio hasta que pH = 7. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida (EtOAc / Hexanos = 1 : 3) para dar 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]-azuleno (21,4 g, rendimiento: 67 %) RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): 68,35 (s, 1 H), 7,98 - 7,48 (m, 4 H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,38 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,2 (t, J = 4,4 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 417 [M + H]⁺

Ejemplo 13 8-Bromo-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



A una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (22,2 g, 68,1 mmol) en THF (360 ml) se añadió (isocianoimino)trifenilfosforano (20,6 g, 68,1 mmol) en porciones a lo largo de 1 hora. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas antes de concentrarse a vacío y de triturarse con 1 : 1 DCM / ciclohexano (200 ml). El compuesto del título se recogió por filtración como un sólido de color amarillo (14,5 g, 61 %). CL - EM: R_T = 4,03 min, M + H⁺ = 350 / 352.

Ejemplo 14 Ácido 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico



Etapas 1: 8-Bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

A una solución de 8-bromo-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno (4,38 g, 12,51 mmol) en piridina (12 ml) se añadió clorhidrato de isopropilamina (1,38 g, 12,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 30 minutos usando una irradiación de microondas antes de concentrarse a vacío. El residuo se recogió en DCM a continuación se lavó con HCl 1 M a continuación salmuera antes de secarse (Na₂SO₄) y concentrarse a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 3 % de metanol en DCM a continuación se purificó adicionalmente, gradiente 0 - 4 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja (1,97 g, 40 %). CL - EM: R_T = 4,67 min, M + H⁺ = 391 / 393.

Etapas 2: Éster metílico del ácido 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno-8-carboxílico

Un vial de microondas se cargó con 8-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,0 g, 2,56 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (338 mg, 1,28 mmol), catalizador de Herrmann [*trans*-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (N)] (122 mg, 0,13 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (75 mg, 0,26 mmol), DBU (0,38 ml, 2,56 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y MeOH (6 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno a continuación se selló. La mezcla se calentó a 150 °C durante 45 minutos usando una irradiación de microondas a continuación se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando el lecho con MeOH. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 5 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,51 g, 54 %). CL - EM: R_T = 4,28 min, [M + H]⁺ = 371

Etapa 3: [2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azulen-8-il]-metanol

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno-8-carboxílico (620 mg, 1,67 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (152 mg, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA antes de interrumpirse con H₂O (0,15 ml), 15 % de NaOH (ac.) (0,15 ml) y H₂O (0,45 ml). El precipitado se retiró por filtración, lavando con metanol / DCM, y a continuación el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja (563 mg, 98 %). CL - EM: R_T = 3,71 min, [M + H]⁺ = 343

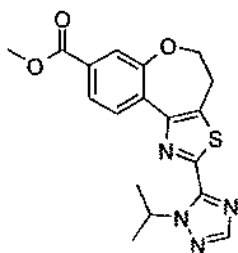
Etapa 4: 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno-8-carbaldehído

A una solución de [2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metanol (565 mg, 1,65 mmol) en DCM (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-bencyodoxol-3(1H)-ona, 763 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas antes de concentrarse a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 3 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (547 mg, 98 %). CL - EM: R_T = 4,00 min, [M + H]⁺ = 341

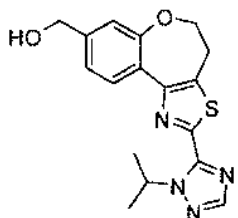
Etapa 5: Ácido 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno-8-carboxílico

A una suspensión de éster metílico del ácido 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico en THF (6 ml) y agua (1,5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 65 horas a continuación se añadió una solución de HCl 1 N acuosa (2 ml) y la mezcla se concentró a vacío para retirar THF. Una pequeña cantidad de MeOH se añadió a la mezcla resultante y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado (226 mg, 95 %). CL - EM: R_T = 3,88 min, [M + H]⁺ = 357

Ejemplo 15 Éster metílico del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico

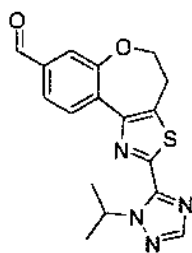


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de éster metílico del ácido 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico usando 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 en lugar de 8-bromo-2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. El compuesto del título se aisló como un sólido de color castaño claro (0,61 g, 64 %). CL - EM: R_T = 4,71 min, [M + H]⁺ = 371

Ejemplo 16 [2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metanol

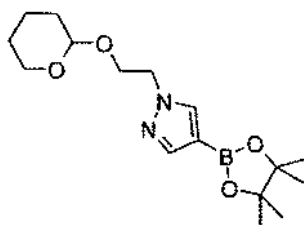
A una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico (778 mg, 2,1 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota hidruro de diisobutil aluminio (1,5 M en tolueno, 4,2 ml, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. MeOH (10 ml) se añadió con precaución seguido por una solución de tartrato de potasio - sodio 1 M (7 ml) a TA. La mezcla se concentró a vacío para retirar el disolvente orgánico y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado (713 mg, 99 %). CL - EM: R_T = 4,14 min, [M + H]⁺ = 343

Ejemplo 17 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído



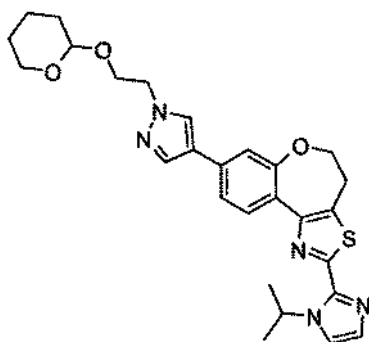
A una solución de [2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metanol (713 mg, 2,1 mmol) en DCM (25 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-bencyodoxol-3(1H)-ona, 971 mg, 2,3 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a continuación se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (x 3). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 10 % de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado (736 mg, cuant.). CL - EM: R_T = 4,39 min, [M + H]⁺ = 341

Ejemplo 18 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



A una solución de éster de pinacol del ácido 4-pirazol borónico (2,0 g, 10,3 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió carbonato de cesio (4,03 g, 12,4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos. 2-(2-Bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (1,87 ml, 12,4 mmol) se añadió en dos porciones y la mezcla se calentó hasta 70 °C. Después de calentar durante 18 horas la mezcla se dejó enfriar hasta TA y se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) seguido por salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (2,15 g, 65 %). CL - EM: R_T = 3,97 min, [M + Na]⁺ = 345

Ejemplo 19 2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



Etapas: 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonitrilo

A una suspensión de amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 (11,44 g, 35,2 mmol) en piridina (115 ml) a -30 °C se añadió oxicloruro de fósforo (8,4 ml, 91 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 hora a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se agitó durante 10 minutos y el sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de sulfato de cobre. La capa orgánica se pasó a través de un lecho de sílice eluyendo con EtOAc y el disolvente se retiró a vacío para dar 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonitrilo (7,78 g, 72 %). RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,25 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 8,68, 2,23 Hz), 7,32 - 7,30 (1 H, m), 4,39 (2 H, t, J = 5,01 Hz), 3,50 - 3,44 (2 H, m)

Etapas: 8-Bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

A una solución de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonitrilo (0,100 g, 0,326 mmol) en 1,0 ml de Metanol se añadió metóxido de sodio al 25 % (0,020 ml, 0,087 mmol) en Metanol. La reacción se agitó 1 h a TA. Aminoacetaldehído dimetil acetal (0,0390 ml, 0,358 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido por ácido acético (0,0370 ml, 0,651 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y a continuación se enfrió hasta TA. Se añadieron metanol (0,650 ml, 16,0 mmol) y 6,00 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,163 ml), la reacción se calentó 100 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación se añadió EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se concentró para dar 8-Bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM: (ESI+) = 349,1

Etapas 3: clorhidrato de éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboximídico

Una mezcla de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonitrilo (4,63 g, 15 mmol) y etóxido de sodio (136 g, 20 mmol) en IMS (45 ml) se calentó hasta 85 °C. Después de calentar durante 24 horas la mezcla se dejó enfriar hasta TA y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió HCl 1,25 M en MeOH y se agitó a TA durante 20 minutos, el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (4,46 g, 76 %). RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 9,12 (1 H, s), 8,45 (1 H, dd, J = 8,64, 2,98 Hz), 7,35 (1 H, dd, J = 8,61, 2,10 Hz), 7,27 - 7,24 (1 H, m), 4,38 - 4,32 (4 H, m), 3,39 (2 H, t, J = 5,03 Hz), 1,38 - 1,29 (3 H, m)

Etapas 4: 8-bromo-N-isopropil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbox-amidina

Una mezcla de clorhidrato de éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboximídico (200 mg, 0,513 mmol) e isopropil-amina (437 µl, 5,13 mmol) en IMS (3 ml) se calentó a 140 °C durante 90 minutos usando una irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). El extracto orgánico se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 30 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (878 mg, 46 %). CL - EM: R_T = 3,26 min, [M + H]⁺ = 366 / 368

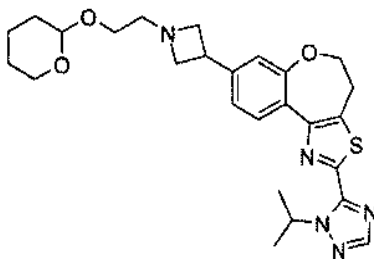
Etapas 5: 8-Bromo-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno

A una solución de 8-bromo-N-isopropil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxamidina (878 mg, 2,4 mmol) en THF (15 ml) se añadió una solución de cloroacetaldehído (~ 50 en peso % en H₂O, 7,53 ml, 47,9 mmol) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6 ml) a TA. La mezcla se calentó hasta 80 °C con agitación rápida. Después de calentar durante 20 horas la mezcla se dejó enfriar hasta TA y se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (900 mg, 96 %). CL - EM R_T = 4,90 min, [M + H]⁺ = 390 / 392

Etapas 6: 2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

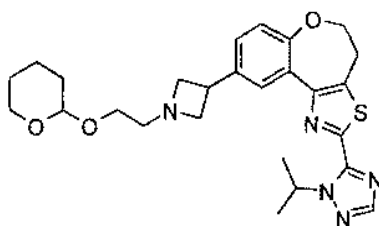
8-Bromo-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar 2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. CL - EM: R_T = 4,56 min, [M + H]⁺ = 506

Ejemplo 20 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-azetidín-3-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



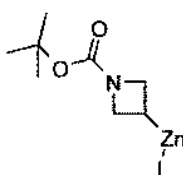
El compuesto del título se preparó por un método similar al de 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-acetamida usando 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran en lugar de 2-bromoacetamida y DMF en lugar de THF y realizando la reacción a 60 °C. El compuesto del título se aisló como una goma de color ámbar (104 mg, 29 %). CL - EM: R_T = 3,24, 3,35 min, [M + H]⁺ = 496

Ejemplo 21 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-azetidín-3-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



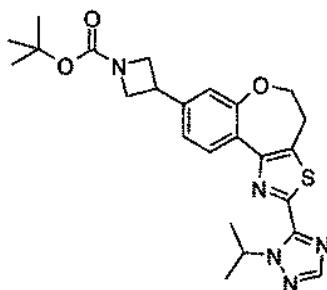
El compuesto del título (110 mg, 45 %) se preparó por un método similar al de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-azetidín-3-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno usando 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno en lugar de sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y la adición de yoduro de potasio (0,2 eq.) a la mezcla de reacción. CL - EM: $R_T = 3,57$ min, $[M + H]^+ = 496$

Ejemplo 22 Yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico



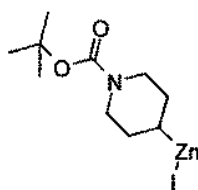
En un matraz sellado se colocaron polvo de zinc (1,76 g, 27,1 mmol) y agente de filtro Celpure P65 (380 mg) y la mezcla se calentó a vacío con una pistola de aire caliente durante 5 minutos. El matraz se purgó con argón y se dejó enfriar hasta TA. A la mezcla se añadió DMA anhidro (12 ml), seguido por una mezcla de TMSCl y 1,2-dibromoetano (0,54 ml, 7 : 5 v : v), dando lugar a una gran exoterma y a una fuerte efervescencia. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA a lo largo de 15 minutos antes de la adición gota a gota de éster terc-butílico del ácido 3-yodoazetidina-1-carboxílico (6,16 g, 21,8 mmol) como una solución en DMA anhidro (8,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 horas antes de filtrarse para dar el compuesto del título como una solución incolora en DMA.

Ejemplo 23 éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico



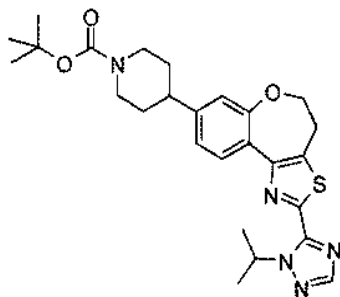
Una solución de 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 (5,67 g, 14,5 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con diclorometano (1,18 g, 1,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,36 g, 1,9 mmol) en DMA anhidro (64 ml) se desgasificó mediante purga a vacío a continuación burbujeo de argón a través de la mezcla (x 3). A la mezcla de color rojo oscuro se añadió yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico (7,57 g, 21,8 mmol) como una solución en DMA (20,5 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 1,75 horas. Durante la reacción, la mezcla se volvió de color verde, a continuación de color pardo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se añadió agua para disolver la mayor parte de los sólidos y la mezcla se filtró a través de Celite®. La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 - 40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa (4,96 g, 73 %). CL - EM: $R_T = 5,13$ min, $[M + H]^+ = 468$

Ejemplo 24 Yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 4-piperidina-1-carboxílico



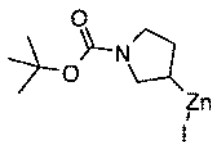
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico usando éster terc-butílico del ácido 4-yodo-piperidina-1-carboxílico en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico.

Ejemplo 25 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico



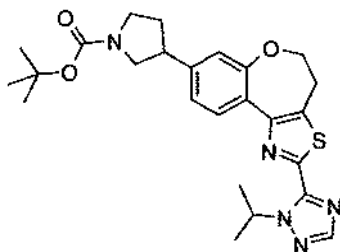
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico usando yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 4-piperidina-1-carboxílico en lugar de yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico. El compuesto del título se aisló como un sólido de color pardo (480 mg, 76 %). CL - EM: $R_T = 5,24$ min, $[M + H]^+ = 496$

Ejemplo 26 yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-pirrolidina-1-carboxílico



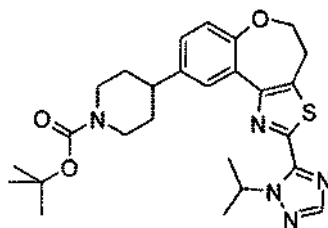
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico usando éster terc-butílico del ácido 3-yodo-pirrolidina-1-carboxílico en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico.

Ejemplo 27 éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirrolidina-1-carboxílico



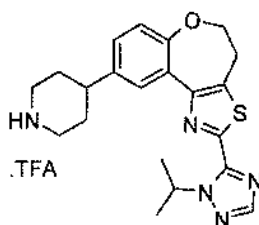
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico usando yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-pirrolidina-1-carboxílico en lugar de yoduro de zinc del éster terc-butílico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico. El compuesto del título se aisló como un sólido gomoso de color pardo rojizo (22 mg, 6 %). CL - EM: $R_T = 5,20$ min, $[M + H]^+ = 482$

Ejemplo 28 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidina-1-carboxílico



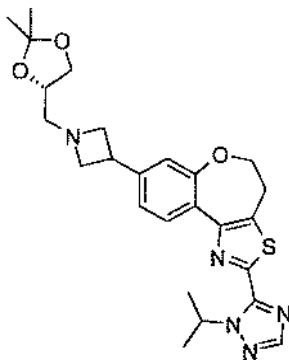
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de éster terc-butilico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico usando 9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 en lugar de 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 y yoduro de zinc del éster terc-butilico del ácido 4-piperidina-1-carboxílico en lugar de yoduro de zinc del éster terc-butilico del ácido 3-azetidina-1-carboxílico. CL - EM: $R_T = 5,12$ min, $[M + H]^+ = 496$

Ejemplo 29 Sal de TFA del 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



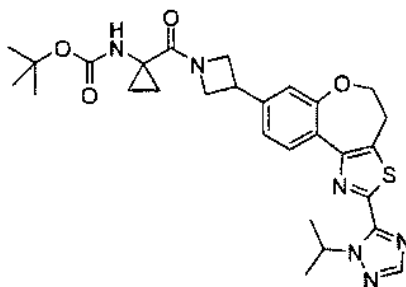
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de la sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 usando éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidina-1-carboxílico en lugar de éster terc-butilico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico. El compuesto del título se aisló como un sólido de color castaño claro (1,75 g, 93 %). CL - EM: $R_T = 3,28$ min, $[M + H]^+ = 396$

Ejemplo 30 8-[1-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-azetidín-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



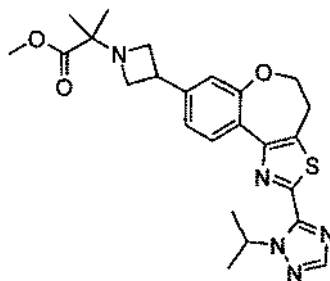
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 8-(1-isopropil-azetidín-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno usando (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxaldehído en lugar de acetona y la adición de 1,0 eq. de diisopropiletilamina a la mezcla de reacción. El producto se aisló como un aceite incoloro (127 mg, 32 %). CL - EM: $R_T = 3,37$ min, $[M + H]^+ = 482$

Ejemplo 31 Éster terc-butilico del ácido (1-[3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carbonil]-ciclopropil)-carbámico



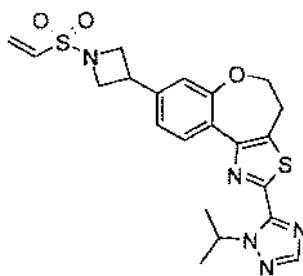
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de (R)-2-hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-propan-1-ona usando ácido 1-(Boc-amino)ciclopropanocarboxílico y DMF para dar éster terc-butílico del ácido (1-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carbonil}-ciclopropil)-carbámico aislado como un sólido de color blanco (228 mg, 66 %). CL - EM: $R_T = 4,72$ min, $[M + H]^+ = 551$

Ejemplo 32 Éster metílico del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-2-metil-propiónico



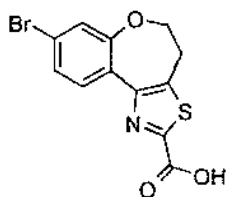
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-acetamida usando 2-bromoisobutirato de metilo, carbonato de cesio en lugar de carbonato de potasio y DMF. La reacción se realizó a 80 °C para dar éster metílico del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-2-metil-propiónico aislado como un sólido de color blanco (147 mg, 60 %). CL - EM: $R_T = 3,16$ min, $[M + H]^+ = 468$

Ejemplo 33 8-(1-Etenosulfonil-azetidina-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



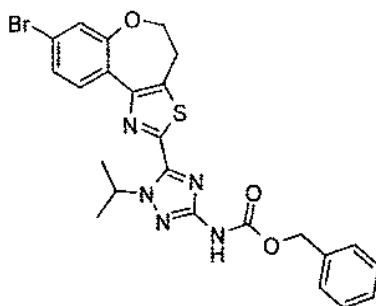
A una mezcla de sal de TFA del 8-azetidina-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (100 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (2 ml) se añadió trietilamina (60 μ l, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na_2SO_4) y a continuación se trató con trietilamina (30 μ l, 0,2 mmol) seguido por cloruro de 2-cloroetano-sulfonilo (42 μ l, 0,4 mmol) en DCM seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas a continuación se diluyó con DCM y se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar 8-(1-Etenosulfonil-azetidina-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un aceite de color pardo claro (75 mg, 82 %). RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,39 (1 H, d, $J = 8,22$ Hz), 7,93 (1 H, s), 7,16 (1 H, dd, $J = 8,22, 1,98$ Hz), 7,02 (1 H, d, $J = 1,91$ Hz), 6,61 (1 H, dd, $J = 16,50, 9,95$ Hz), 6,39 (1 H, d, $J = 16,66$ Hz), 6,18 (1 H, d, $J = 9,95$ Hz), 5,93 - 5,87 (1 H, m), 4,45 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,22 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (2 H, m), 3,81 (1 H, t, $J = 7,81$ Hz), 3,46 - 3,40 (2 H, m), 1,64 (6 H, d, $J = 6,65$ Hz)

Ejemplo 34 Ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico



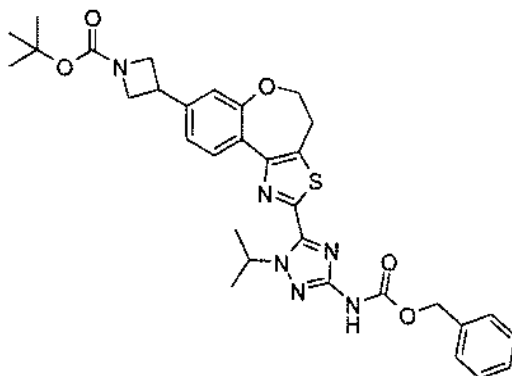
Una mezcla de éster etílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (3,32 g, 9,38 mmol), MeOH (75 ml) y agua (50 ml) se trató con hidróxido de sodio (562 mg, 14,06 mmol) a TA. Después de 90 minutos THF (20 ml) se añadió para ayudar a la disolución. Después de 60 minutos la mezcla se concentró a vacío, se disolvió en agua (200 ml) y se acidificó con cuidado hasta pH 1 con HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,86 g, 61 %). CL - EM $R_T = 4,91$ min, no $[M + H]^+ = 326 / 328$

Ejemplo 35 Éster bencílico del ácido [5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico



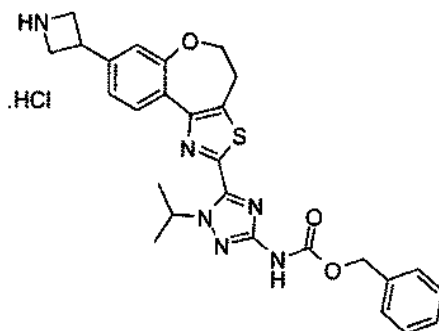
A una suspensión de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,86 g, 5,70 mmol) en THF anhidro (75 ml) se añadió diisopropiletilamina (2 ml, 11,4 mmol), HATU (2,39 g, 6,27 mmol) y 1-benciloxicarbonil-2-metil-isotiourea (1,47 g, 6,56 mmol) a TA. Después de la agitación durante 24 horas se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con una solución de EtOAc / THF 1 : 1 (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El sólido resultante se añadió a DMF (50 ml) y se trató con diisopropiletilamina (4 ml, 22,8 mmol) y clorhidrato de isopropil hidrazina (941 mg, 8,55 mmol). La mezcla se calentó hasta 95 °C y se lavó con una solución de NaOH 1 N y una solución de NaOCl. Después de 2 horas la mezcla se dejó enfriar hasta TA, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente 0 - 50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar éster bencílico del ácido [5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico (1,75 g, 57 %). CL - EM: $R_T = 5,11$ min, $[M + H]^+ = 540 / 542$

Ejemplo 36 Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-Benciloxicarbonilamino-2-isopropil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico



Siguiendo un procedimiento similar al de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico usando éster bencílico del ácido [5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico, éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-Benciloxicarbonilamino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico se preparó (394 mg, 36 %). CL - EM: $R_T = 4,98$ min, $[M + H]^+ = 617$

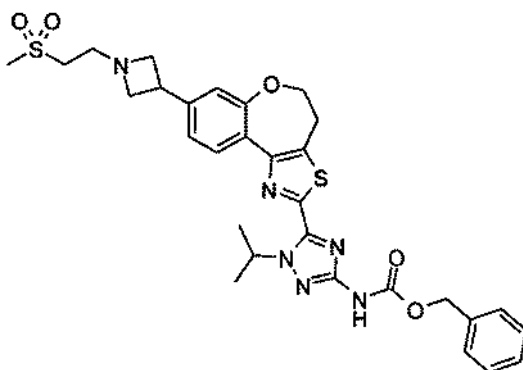
Ejemplo 37 sal de clorhidrato de éster bencílico del ácido [5-(8-azetidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico



5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-benciloxicarbonilamino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico (504 mg, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) a TA. Después de la agitación durante 2 horas MeOH (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se añadieron a la mezcla. Después de la agitación durante 60 minutos la mezcla de reacción se concentró a vacío.

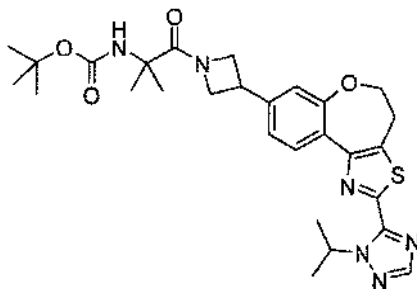
10 El sólido resultante se trató con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar sal de clorhidrato de éster bencílico del ácido [5-(8-azetidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico (379 mg, 84 %). CL - EM: $R_T = 3,04$ min, $[M + H]^+ = 517$

Ejemplo 38 Éster bencílico del ácido (1-Isopropil-5-[8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-carbámico



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidina-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno usando sal de HCl del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 4 % de MeOH en DCM) para dar éster bencílico del ácido (1-Isopropil-5-[8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidina-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-carbámico (157 mg, 73 %). CL - EM: $R_T = 3,04$ min, $[M + H]^+ = 623$

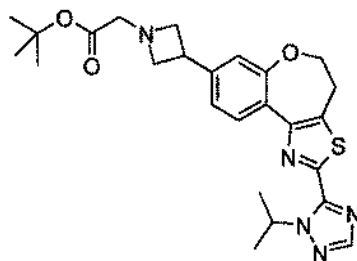
Ejemplo 39 Éster terc-butílico del ácido (2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico



Siguiendo un método similar al de N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-acetamida usando Boc-Aib-OH, éster terc-butílico del ácido (2-{3-

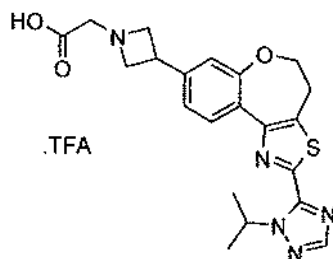
[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-1,1-dimetil-2-oxo-
etil)-carbámico se aisló como un aceite incoloro (203 mg, 59 %). CL - EM: $R_T = 4,77$ min, $[M + H]^+ = 553$

Ejemplo 40 éster terc-butílico del ácido {3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-
benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acético



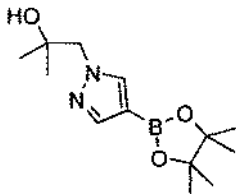
Seguendo un procedimiento similar al de 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-
benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida usando bromoacetato de terc-butilo, éster terc-butílico del ácido {3-[2-(2-
Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acético se aisló como
un aceite incoloro (97 mg, 33 %). CL - EM: $R_T = 3,63$ min, $[M + H]^+ = 482$

Ejemplo 41 Sal de TFA del ácido {3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-
benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acético



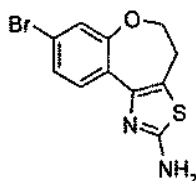
Seguendo un procedimiento similar al de la sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-
dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 usando éster terc-butílico del ácido {3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-
3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acético y TFA : DCM (1 : 2), sal de TFA del ácido
{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acético se aisló
como un sólido de color blanco (75 mg, 90 %). RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,35 (1 H, d, $J = 8,20$ Hz), 8,11 (1 H,
d, $J = 0,75$ Hz), 7,29 (1 H, d, $J = 8,33$ Hz), 7,21 (1 H, s), 5,85 - 5,77 (1 H, m), 4,48 - 4,39 (2 H, m), 4,41 - 4,35 (2 H,
m), 4,36 - 4,22 (3 H, m), 3,48 - 3,42 (2 H, m), 1,55 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz) más 2 protones ocultos por el pico de agua y
2 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 42 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol



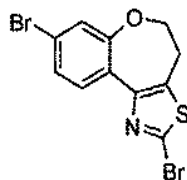
A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,58 mmol) en 2,2-dimetil-
oxirano (3 ml) se añadió carbonato de cesio (130 mg, 0,40 mmol). La reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 30
minutos usando una irradiación de microondas. La reacción se enfrió y a continuación se filtró a través de un tapón
de algodón hidrófilo, lavando abundantemente con DCM. El filtrado se concentró a vacío dando 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol como un sólido de color castaño claro (620 mg, 90 %).
RMN de 1H δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,82 (1 H, d, $J = 0,65$ Hz), 7,69 (1 H, s), 4,07 (2 H, s), 1,32 (12 H, s), 1,15 (6 H, s). 1
Protón intercambiable no observado

Ejemplo 43 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamina



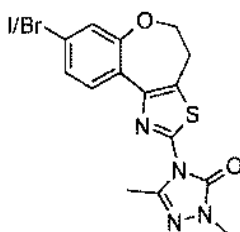
A una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (12,5 g, 38,3 mmol) en terc-butanol (250 ml) se añadieron trietilamina (5,5 ml, 40 mmol) y difenilfosforil-azida (8,6 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas, a continuación se dejó enfriar hasta TA, y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (150 ml) y se trató con TFA (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con 20 % de EtOAc / ciclohexano y se filtró para dar 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamina como un sólido de color blanco apagado (7,94 g, 70 %). CL - EM: R_T = 3,13 min, [M + H]⁺ = 297 / 299

Ejemplo 44 2,8-Dibromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



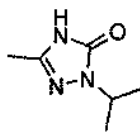
A una solución de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamina (1,69 g, 5,68 mmol) en MeCN (60 ml) se añadió CuBr₂ (2,54 g, 11,36 mmol). La reacción se purgó con argón y se enfrió hasta 0 °C antes de la adición gota a gota de 2-metil-2-nitrosooxi-propano (1,35 ml, 11,36 ml). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 20 horas, a continuación se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 10 % de DCM en ciclohexano) para dar 2,8-Dibromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un sólido de color blanco (1,45 g, 70 %). CL - EM: R_T = 4,54 min, [M + H]⁺ = 360 / 362 / 364.

Ejemplo 45 Mezcla de 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (~ 1 : 1)



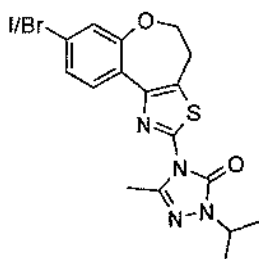
Un vial de microondas se cargó con 2,8-dibromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (429 mg, 1,2 mmol), 2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (188 mg, 1,7 mmol), *trans*-1,2-dimetilamino-ciclohexano (187 µl, 1,2 mmol), yoduro de cobre (I) (227 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (540 mg, 1,7 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) y se selló. El vial se vació y se purgó con argón (x 3) a continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 10 % de EtOAc en DCM) para dar la mezcla de 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (~ 1 : 1) como un sólido de color blanco apagado (41 mg). CL - EM: R_T = 4,39, 4,44 min, [M + H]⁺ = 393 / 395 y 441

Ejemplo 46 2-Isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



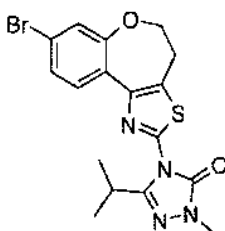
A una solución de éster etílico del ácido [1-etoxi-et-(Z)-iliden]-carbámico (834 mg, 5,24 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió clorhidrato de isopropil hidrazina (637 mg, 5,76 mmol) seguido por trietilamina (803 μ l, 5,76 mmol). El recipiente de reacción se selló y se agitó a 45 °C durante 45 minutos antes de la adición de trietilamina (803 μ l, 5,76 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 17 horas, a continuación se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente 0 % a 8 % de NH_3 2 M / MeOH en DCM) para dar 2-Isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona como un sólido de color blanco apagado (329 mg, 44 %). CL - EM: $R_T = 2,16$ min, $[M + Na]^+ = 164$

Ejemplo 47 Mezcla de 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (~ 1 : 1)



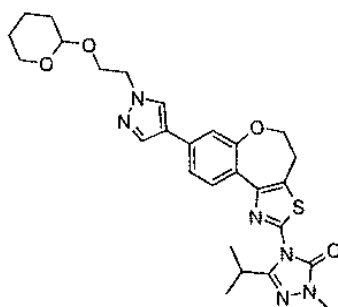
Siguiendo un procedimiento similar para la mezcla de 4-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona usando 2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona, la mezcla de 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (~ 1 : 1) se aisló como un sólido de color blanco apagado (49 mg). CL - EM: $R_T = 5,17$ min, $[M + H]^+ = 421 / 423$ y 469

Ejemplo 48 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-5-isopropil-2-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



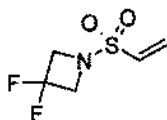
El compuesto del título se preparó por un método similar al de la mezcla de 4-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona usando 5-isopropil-2-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y carbonato de potasio. 4-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-5-isopropil-2-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona se aisló como un sólido de color amarillo (11 mg, 17 %). CL - EM: $R_T = 5,19$ min, $[M + H]^+ = 421 / 423$

Ejemplo 49 5-Isopropil-2-metil-4-(8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



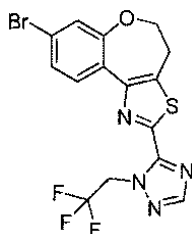
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 4-{8-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona usando 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 5-Isopropil-2-metil-4-(8-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona se aisló como un sólido de color blanco (9 mg, 65 %). CL - EM: $R_T = 4,84$ min, $[M + H]^+ = 537$

Ejemplo 50 1-Etenosulfonil-3,3-difluoro-azetidina



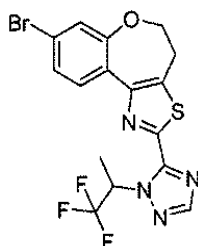
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 8-(1-etenosulfonil-azetidín-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno usando sal de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina. 1-Etenosulfonil-3,3-difluoro-azetidina se aisló como un aceite de color pardo claro después de la cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , DCM) (171 mg, 61 %). RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 6,56 (1 H, dd, $J = 16,56$, 9,83 Hz), 6,40 (1 H, d, $J = 16,59$ Hz), 6,20 (1 H, d, $J = 9,83$ Hz), 4,32 - 4,17 (4 H, m)

Ejemplo 51 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



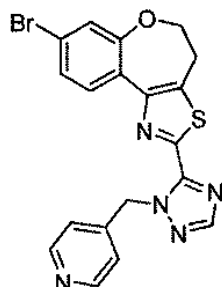
A una solución de amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 (10,76 g, 0,03308 moles) en tolueno (200 ml) se añadió metanamina, 1,1-Dimetoxi-N,N-dimetilo (19,683 g, 0,1640 moles). La reacción se calentó hasta 95 °C durante 3 horas. El tolueno se retiró a vacío para dar un polvo de color castaño claro. El producto en bruto (12,58 g, 0,03308 moles) se volvió a disolver en ácido acético (120 ml) y se añadió trifluoroetil hidrazina (6,269 ml, 0,04962 moles). La reacción se calentó hasta 95 °C durante 4 h. El AcOH se retiró a vacío. El producto se cargó como un sólido sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 - 70 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (6,176 g) como un sólido de color blanco apagado. EM (ESI $^+$) 431,0 / 433,0.

Ejemplo 52 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



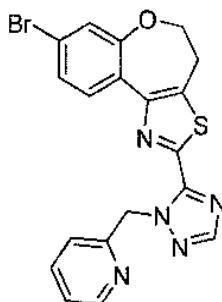
Seguendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con (2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-hidrazina para dar 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) 445,0 / 447,0.

5 Ejemplo 53 8-Bromo-2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



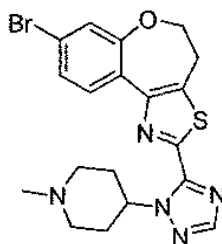
10 Seguendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con piridin-4-ilmetil-hidrazina para dar 8-Bromo-2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno.

15 Ejemplo 54 8-Bromo-2-(2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



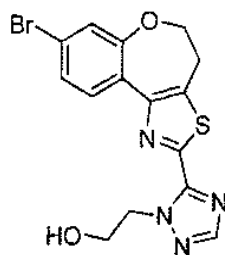
20 Seguendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con Piridin-2-ilmetil-hidrazina para dar 8-Bromo-2-(2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) 440,0 / 442,0.

25 Ejemplo 55 8-Bromo-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



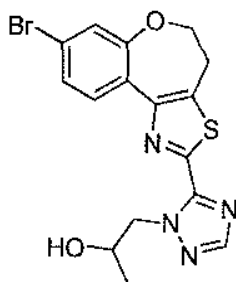
30 Seguendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con (1-metil-piperidin-4-il)-hidrazina para dar 8-Bromo-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno.

Ejemplo 56 2-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanol



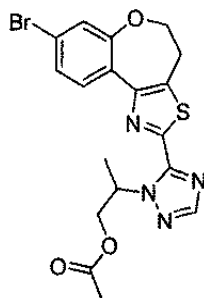
5 Siguiendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con 2-hidrazino-etanol para dar 2-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanol. EM (ESI+) 393,0 / 395,0.

Ejemplo 57 1-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propan-2-ol



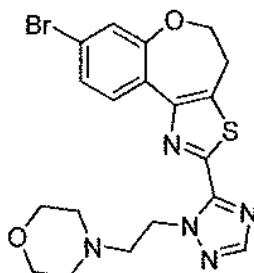
10 Siguiendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con 1-hidrazino-propan-2-ol para dar 1-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-H1,2,4]triazol-1-il]-propan-2-ol. EM (ESI+) 407,0 / 409,0.

15 Ejemplo 58 Éster 2-[5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propílico del ácido acético



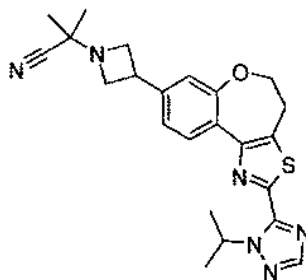
20 Siguiendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con 1-hidrazino-propan-1-ol para dar éster 2-[5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propílico del ácido acético. EM (ESI+) 449,0 / 451,0.

Ejemplo 59 8-bromo-2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno



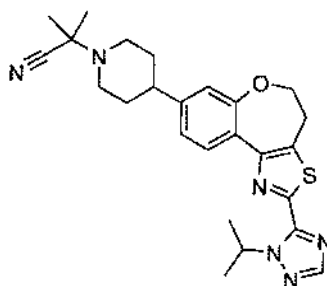
Seguendo el procedimiento para el 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 25 se hizo reaccionar con (2-morfolin-4-il-etil)-hidrazina para dar 8-bromo-2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) 462,1 / 464,1.

Ejemplo 60 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionitrilo



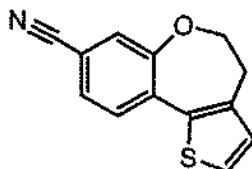
Sal de TFA del 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (0,32 g, 0,6 mmol) se suspendió en agua (2,5 ml) y se trató con cianuro de sodio (50 mg, 0,6 mmol). Una solución de acetona (60 mg, 0,9 mmol) en agua (0,25 ml) se añadió seguido por THF (~ 2 ml) para ayudar a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas a continuación se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (0,26 g, cuant.) CL - EM: R_T = 4,66 min, [M + H]⁺ = 435

Ejemplo 61 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionitrilo

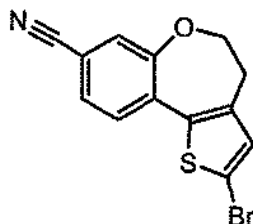


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al de 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propionitrilo usando sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno para dar 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionitrilo aislado como un aceite de color naranja (346 mg) como una mezcla de aproximadamente 1 : 1 con 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y se usó sin purificación adicional. CL - EM: R_T = 4,71 min, [M + H]⁺ = 463

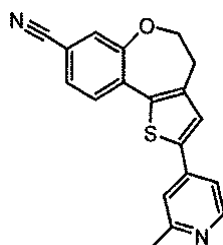
Ejemplo 62 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo



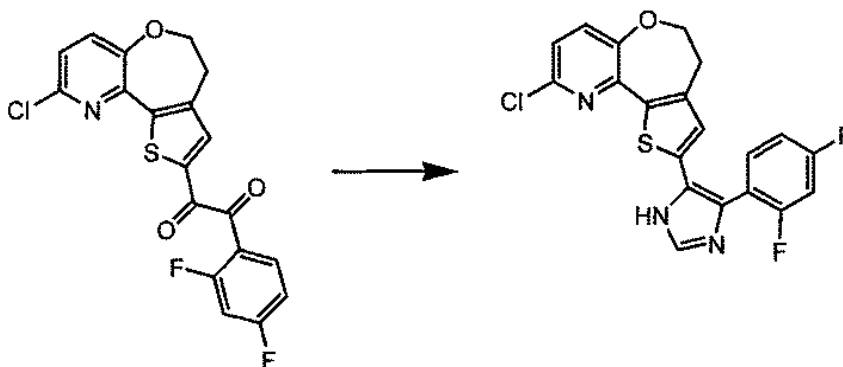
Una solución de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno (0,500 gramos, 1,77 mmol) y cianuro de cobre (0,48 gramos, 5,30 mmol) en 10 ml de DMF se calentó con vaporización instantánea en un microondas de Biotage. La mezcla de reacción se diluyó con un gran volumen de EtOAc y esta solución se filtró a través de celite por filtración a vacío. El filtrado se colocó en placas sobre una mezcla 1 / 1 sobre sílice / celite y la carga seca se purificó por MPLC sobre una columna de sílice de 14 gramos eluyendo con un 10 a 80 % de EtOAc / heptanos para dar 500 mg (123 %) de 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo tal como se determina por CL / EM.

Ejemplo 63 2-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo

- 5 Una solución de 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo (240 mg, 1,05 mmol) en 3 ml de DMF se trató con NBS (206 mg, 1,16 mmol) a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un gran volumen de EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina y se concentró a vacío para dar un sólido. Este residuo se filtró sobre celite y se purificó por MPLC sobre una columna de sílice de 14 gramos, eluyendo con 20 - 80 % de EtOAc / heptanos para dar 200 mg (62 %) de 2-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo como un polvo de color blanco en alta pureza tal como se determina por CL / EM.

Ejemplo 64 2-(2-metilpiridin-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo

- 15 Un vial de microondas de 2 ml se cargó con una pasta de 2-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tiabenczo[e]azuleno-8-carbonitrilo (170 mg, 0,55 mmol) y éster de pinacol del ácido piridina-2-amino borónico (130 mg, 0,61 mmol) en 0,800 ml de carbonato de sodio 2 M acuoso y 1,2 ml de ACN. La mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la solución durante varios minutos. A continuación, tetrakis de paladio (51 mg, 2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y el vial se tapó herméticamente y se calentó con vaporización instantánea en un microondas de Biotage a 180 C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con un gran volumen de EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina y se concentró a vacío. El residuo resultante se tomó en DMF y se purificó por RP - HPLC preparativa para dar 32 mg (17 %) de 2-(2-metilpiridin-4-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carbonitrilo

Ejemplo 65 9-Cloro-2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno

- 30 A una solución de 1-(9-Cloro-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-etano-1,2-diona (200 mg, 0,483 mmol) en 1,2 ml de ácido acético se añadió paraformaldehído (14,8 mg, 0,493 mmol) y acetato de etilamonio (380 mg, 4,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó con vaporización instantánea en un microondas de Biotage. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina y las fases orgánicas se concentraron a vacío para dar un sólido. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre una columna de sílice de 14 gramos eluyendo con un 10 - 70 % de EtOAc / - heptanos para dar 9-cloro-2-[5-(2,4-difluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 73 %) como un polvo de color amarillo.

Ejemplo 101 ((R)-2-Hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 101 (compuesto de referencia)

A una pasta enfriada con agua helada de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,0 g, 0,003 moles) en cloruro de metileno (0,5 ml) se añadieron dos gotas de DMF anhidro seguido por la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,5 ml, 0,006 moles). La mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró a vacío y el cloruro de ácido correspondiente, cloruro de 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonilo, se usó sin purificación.

A una solución de D-(-)-Prolinol (0,205 g, 2,03 mmol) en N,N-Diisopropilamina (0,758 ml, 4,35 mmol) y N,N-Dimetilformamida (4,49 ml, 58,0 mmol) a TA se añadió cloruro de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonilo (0,500 g, 1,45 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se concentró a vacío para dar (8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-((R)-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-il)-metanona que no se purificó adicionalmente.

(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-((R)-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-il)-metanona (0,297 g, 0,726 mmol), 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,211 g, 1,09 mmol), bicarbonato de sodio 2 M en agua (1 ml, 2,0 mmol) y acetonitrilo (2 ml, 40 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se purgaron de forma minuciosa con nitrógeno. Se añadió Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0838 g, 0,0726 mmol) y se calentó en el microondas de Emrys a 150 °C durante 10 minutos. Se enfrió hasta TA, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró la capa orgánica a vacío. Se purificó por HPLC para dar 101 (48 mg, 17 % de rendimiento, M + 1 397,1)

Ejemplo 102 isopropil-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 102 (compuesto de referencia)

A una solución de N-metilpropan-2-amina (0,265 g, 3,63 mmol) en N,N-Diisopropilamina (0,758 ml, 4,35 mmol) y N,N-Dimetilformamida (4,49 ml, 58,0 mmol) a TA se añadió cloruro de 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonilo (0,500 g, 1,45 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se concentró a vacío para dar isopropil-metil-amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico que no se purificó adicionalmente.

Isopropil-metil-amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,292 g, 0,766 mmol), 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,208 g, 1,07 mmol), bicarbonato de sodio 2 M en agua (1 ml, 2,0 mmol) y acetonitrilo (2 ml, 40 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se purgaron de forma minuciosa con nitrógeno. Se añadió Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0824 g, 0,0714 mmol) y se calentó en el microondas de Emrys a 150 °C durante 10 minutos. Se enfrió hasta TA, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró la capa orgánica a vacío. Se purificó por HPLC para dar 102 (50 mg, 18 % de rendimiento, M + 1 369,0)

Ejemplo 103 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 103 (compuesto de referencia)

A una solución desgasificada de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,40 g, 4,29 mmol), 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 5,0 mmol), bicarbonato de sodio 2 M en agua (6,0 ml, 10,0 mmol) y acetonitrilo (8,0 ml, 200 mmol) en un vial de microondas se añadió Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,499 g, 0,432 mmol). El vial se calentó en el microondas de Emrys a 150 °C durante 20 minutos. Se enfrió hasta TA y se diluyó con acetato de etilo, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y agua y se secó a vacío para dar ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (1,4 g, 103 % de rendimiento).

A una solución de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (363,8 mg, 1,161 mmol) en N,N-dimetilformamida (39 - 60 equiv.) y N,N-Diisopropilamina (1,5 equiv.) se añadió 2-(isopropilamino)etanol (133,1 mg, 1,29 mmol) seguido por la adición de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uranio (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante de 2 h a 24 horas dependiendo de cuando se hubo completado por CL - EM. La mezcla de reacción se concentró en el genevac y se purificó por HPLC o se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío antes de la purificación por HPLC para dar 103 (70 mg, 15 % de rendimiento, M + 1 399,1)

Ejemplo 104 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 104 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General F, 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 2-metoxietilamina para dar 104 después de la purificación por HPLC de fase inversa (368 mg). CL - EM: 414,1

Ejemplo 105 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 105 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo para dar éster etílico del ácido {4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-acético como un sólido incoloro. CL - EM: 466.

Una solución de éster etílico del ácido {4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-acético en THF (200 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 1 M LiAlH₄ (en THF, 23 ml, 23 mmol, 2,5 eq). Después de 1 h, la CL - EM indicó el consumo de material de partida. Una solución de sulfato de sodio saturado se añadió lentamente hasta que cesó la evolución del H₂. Se añadieron ~ 30 g de sulfato de magnesio sólido y la totalidad se agitó durante 20 min. La filtración sobre celite (EtOAc y DCM) seguido por la concentración del filtrante dio un residuo en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para dar 1,4 g de 105 (43 %). CL - EM: 423,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,84 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,91 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (q, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,44 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Como alternativa, siguiendo el procedimiento para 376, 2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-8-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y MeOH como el disolvente dio 105 como un sólido (134 mg). CL - EM: R_T = 10,20 min, [M + H]⁺ = 422. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,25 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,76 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,39 - 7,35 (2 H, m), 7,24 (1 H, d, J = 1,82 Hz), 5,66 - 5,56 (1 H, m), 4,33 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 4,11 (2 H, t, J = 5,77 Hz), 3,72 (2 H, t, J = 5,66 Hz), 3,41 - 3,32 (2 H, m), 1,51 (6 H, d, J = 6,67 Hz). 1 Protón intercambiable no observado

Ejemplo 106 {2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil}-amida del ácido 1H-Pirazol-4-carboxílico 106 (compuesto de referencia)

A una solución de {2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-metilamina en tetrahydrofurano se añadió diisopropiletilamina seguido por ácido 1H-pirazol-4-carboxílico y hexafluorofosfato de 0-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La reacción se agitó a TA durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar se hizo reaccionar con para dar 106. EM (ESI⁺) 476,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,03 (a, 1 H), 8,60 (m, 1 H), 8,32 - 8,22 (m, 2 H), 8,07 (s, 2 H), 7,15 (dd, J = 16,3, 8,3, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,84 (q, J = 8,7, 2 H), 4,43 (d, J = 5,9, 2 H), 4,36 (t, J = 4,9, 2 H), 3,45 (t, J = 4,9, 2 H)

Ejemplo 107 ((S)-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 107 (compuesto de referencia)

A una solución de (S)-1-Amino-propan-2-ol en tolueno desgasificado (2,32 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, Pd(OAc)₂, 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno y carbonato de sodio. La mezcla se purgó con monóxido de carbono y se calentó hasta 90 °C bajo un balón de monóxido de carbono durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 107. EM (ESI⁺) 454,0

Ejemplo 108 [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 108 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General F, 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 3-(2-aminoetoxi)propan-1-ol para dar 108 después de la purificación por HPLC de fase inversa (140 mg). CL - EM: 444,1.

Ejemplo 109 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-[2-(1,1-dioxo-1S-tiomorfolin-4-il)-etil]-amina 109 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 2-(1,1-Dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-etilamina (210 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,10 mmol), X-phos (47 mg, 0,10 mmol), t-BuONa (230 mg, 2,0 mmol) y dioxano (4 ml) se añadieron en un tubo sellado de 10 ml, y la mezcla se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 109 (47 mg, rendimiento: 8,4 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 1 H), 7,72 (t, J = 10 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,07 - 7,03 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,52 - 3,34 (m, 2 H), 3,28 - 3,11 (m, 6 H), 3,01 - 3,96 (m, 6 H). ESI - EM: m / z = 559 [M + H]⁺

Ejemplo 110 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-metil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 110 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), morfolina (130 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo [3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 115 mg de 110 (rendimiento = 31 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,12 - 8,10 (m, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 1 H), 7,15 - 7,05 (m, 4 H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,25 - 4,23 (m, 2 H), 3,75 - 3,63 (m, 5 H), 3,12 - 3,10 (m, 2 H), 2,93 - 2,91 (m, 4 H), 2,62 - 2,57 (m, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 480 [M + H]⁺

Ejemplo 111 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carboxílico 111 (compuesto de referencia)

9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (0,350 g, 0,894 mmol), etanolamina (0,162 ml, 2,68 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,054 g, 0,093 mmol) y carbonato de sodio (0,569 g, 5,37 mmol) se añadieron a un matraz lavado abundantemente con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (20 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos. A la mezcla de reacción se añadió Pd(OAc)₂ (0,021 g, 0,093 mmol), a continuación CO se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto y la reacción se colocó bajo un balón de CO y se agitó y se calentó a 85 °C durante 18 horas. La CL - EM mostró muy poca conversión del material de partida en el producto. A la mezcla de reacción se añadió etanolamina (0,162 ml, 2,68 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,054 g, 0,093 mmol), carbonato de sodio (0,569 g, 5,37 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,021 g, 0,093 mmol), a continuación CO se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto y la reacción se colocó bajo un balón de CO y se agitó y se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO₄ y de la concentración bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 111 (3 mg, 8 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, J = 2,1, 1 H), 8,37 (t, J = 5,5, 1 H), 8,08 (d, J = 21,9, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,4, 2,1, 1 H), 7,12 (d, J = 8,4, 1 H), 5,83 (dt, J = 13,0, 6,6, 1 H), 4,70 (t, J = 5,4, 1 H), 4,42 (t, J = 4,8, 2 H), 3,56 - 3,44 (m, 4 H), 3,38 - 3,33 (m, 2 H), 1,57 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 400,1 (M + H)

Ejemplo 112 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 112 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 107, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con etanolamina para dar 112. EM (ESI+) 440,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (t, J = 5,4, 1 H), 8,37 (d, J = 8,3, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,4, 1 H), 7,57 (d, J = 1,3, 1 H), 5,85 (q, J = 8,7, 2 H), 4,71 (a, 1 H), 4,41 (t, J = 4,9, 2 H), 3,58 - 3,44 (m, 4 H), 3,36 - 3,30 (m, 2 H).

Ejemplo 113 (2,2-difluoro-etil)-amida del ácido 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 113 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 107, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2,2-difluoro-etilamina para dar 113. EM (ESI+) 460,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (t, J = 5,8, 1 H), 8,40 (d, J = 8,3, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 7,60 (d, J = 1,5, 1 H), 6,12 (tt, J = 55,9, 3,9, 1 H), 5,86 (q, J = 8,8, 2 H), 4,42 (t, J = 4,9, 2 H), 3,77 - 3,58 (m, 2 H), 3,51 (t, J = 4,9, 2 H)

Ejemplo 114 8-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 114 (compuesto de referencia)

A un vial de microondas se añadió 8-bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y acetato de potasio en acetonitrilo y agua. La solución se purgó y se desgasificó de forma minuciosa con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron 4-[2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil]-morfolina y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio y el vial se selló inmediatamente. La reacción se calentó en el microondas durante aproximadamente 20 minutos a 140 °C.

La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se filtró a través de celite. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 114. EM (ESI+) 532,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,30 - 8,25 (m, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 7,30 (d, J = 1,5, 1 H), 5,86 (q, J = 8,7, 2 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 4,24 (t, J = 6,5, 2 H), 3,61 - 3,51 (m, 4 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 2,75 (t, J = 6,5, 2 H), 2,46 - 2,35 (m, 4 H)

Ejemplo 115 9-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 115 (compuesto de referencia)

8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio para dar 115 (17 % de rendimiento). CL / EM (ESI+): m / z 532 (M + H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (d, J = 2,1, 0 H), 8,30 (s, 0 H), 8,07 (s, 0 H), 7,76 (s, 0 H), 7,49 (dd, J = 8,3, 2,2, 0 H), 7,09 (d, J = 8,3, 0 H), 5,89 (q, J = 8,6, 0 H), 4,38 (t, J = 4,9, 0 H), 4,25 (t, J = 6,6, 0 H), 3,61 - 3,51 (m, 1 H), 3,48 (t, J = 4,9, 0 H), 2,75 (t, J = 6,6, 0 H), 2,45 - 2,35 (m, 1 H)

Ejemplo 116 (2-Morfolin-4-il-etil)-(5-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-piridin-2-il)-amina 116 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina para dar 116. EM (ESI+) 558,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J = 2,1, 1 H), 8,32 (d, J = 8,4, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,4, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,7, 1 H), 7,30 (d, J = 1,6, 1 H), 6,59 (dd, J = 10,9, 7,1, 2 H), 5,87 (q, J = 8,7, 2 H), 4,41 (t, J = 4,9, 2 H), 3,64 - 3,54 (m, 4 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 3,42 (dd, J = 12,5, 6,4, 2 H), 2,50 - 2,47, (m, 2 H), 2,40 - 2,44 (m, 4 H)

Ejemplo 117 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amina 117 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), C-(1-Metilpirrolidin-3-il)-metilamina (164 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol) terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 120 mg de 117 (rendimiento = 34 %). RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,67 - 8,52 (m, 1 H), 8,11 - 8,06 (m, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 1 H), 7,16 - 7,02 (m, 3 H), 6,96 - 6,90 (m, 1 H), 6,42 - 6,31 (m, 1 H), 4,28 - 4,21 (m, 2 H), 3,50 - 2,84 (m, 8 H), 2,72 - 2,64 (m, 3 H), 2,38 - 2,22 (m, 1 H), 1,94 - 1,82 (m, 1 H). CL - EM (ESI): m / z = 495 [M + H]⁺

Ejemplo 118 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina 118 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), C-(1-Metil-piperidin-4-il)-metilamina (184 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 135 mg de 118 (rendimiento = 37 %). RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8,49 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 1 H), 7,08 - 6,98 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,24 - 6,00 (m, 1 H), 4,16 - 4,12 (m, 2 H), 3,42 - 2,84 (m, 4 H), 3,02 - 2,96 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,38 - 2,32 (m, 2 H), 1,82 - 1,80 (m, 1 H), 1,76 - 1,70 (m, 2 H), 1,68 - 1,59 (m, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 509 [M + H]⁺

Ejemplo 119 [2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina 119 (compuesto de referencia)

A una solución de 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído (180 mg, 0,53 mmol) en DCE (7 ml + 5 % de AcOH) se añadió trifluoroetilamina (46 μ l, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0,64 mmol) y la solución se agitó bajo nitrógeno durante 65 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 5 % de NH₃ 2 M / MeOH en DCM) para dar un aceite incoloro. El aceite se trituró con éter / ciclohexano para dar 119 como un sólido de color gris (138 mg, 61 %). CL - EM: R_T = 9,52 min, [M + H]⁺ = 424. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,91 (1 H, s), 8,22 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,16, 1,68 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,64 Hz), 5,49 - 5,39 (1 H, m), 4,33 - 4,27 (2 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,40 - 3,32 (2 H, m), 3,21 - 3,09 (2 H, m), 2,92 (1 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,71 Hz)

Ejemplo 120 [2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina 120 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 119, 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído y 2-metoxietilamina se hicieron reaccionar. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida el aceite resultante se disolvió en éter y se trató con HCl 1 M en éter para dar un sólido que se retiró por filtración y se secó para dar 120 como un sólido de color amarillo (129 mg, 56 %). CL - EM:

$R_T = 6,11$ min, $[M + H]^+ = 400$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 9,17 (2 H, s), 8,93 - 8,90 (1 H, m), 8,29 (1 H, d, $J = 8,13$ Hz), 7,28 (1 H, dd, $J = 8,22, 1,81$ Hz), 7,24 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz), 5,47 - 5,38 (1 H, m), 4,33 (2 H, t, $J = 4,98$ Hz), 4,10 (2 H, t, $J = 5,38$ Hz), 3,56 (2 H, t, $J = 5,15$ Hz), 3,43 - 3,30 (2 H, m), 3,25 (3 H, s), 3,02 (2 H, t, $J = 5,63$ Hz), 1,56 - 1,49 (6 H, m)

Ejemplo 121 Dimetil-3-(5-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-piridin-2-iloxi)-propil]-amina 121 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-iloxi]-propil]-amina para dar 121. EM (ESI+) 531,2. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, $J = 2,2$, 1 H), 8,38 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,09 (dd, $J = 8,7, 2,5$, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,3, 1,8$, 1 H), 7,41 (d, $J = 1,7$, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,6$, 1 H), 5,87 (q, $J = 8,7, 2$ H), 4,43 (t, $J = 4,9$, 2 H), 4,33 (t, $J = 6,6$, 2 H), 3,49 (t, $J = 4,9$, 2 H), 2,37 (t, $J = 7,1$, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 1,87 (p, $J = 6,8$, 2 H)

Ejemplo 122 1-terc-Butil-5-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina 122 (compuesto de referencia)

1-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-2-metil-N-Boc-isotiourea (1,0 g, 2,0 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se trató con DIPEA (1,07 ml, 6,14 mmol). Esto fue seguido por la adición de clorhidrato de *t*-butilhidrazina (0,32 g, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc y H₂O. Se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo sólido se adsorbió sobre Celite y se purificó por cromatografía de ISCO (columna de 80 g, 0 - 100 % de EtOAc / heptano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido [5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-terc-butil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico (940 mg, 90 % de rendimiento).

Éster terc-butílico del ácido [5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-terc-butil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico (0,94 g, 1,8 mmol) se disolvió en MeCN (20 ml) y H₂O (20 ml) y se añadió acetato de potasio (601 mg, 6,12 mmol). El matraz de reacción se desgasificó mediante burbujeo de N₂ durante 5 min. Se cargó con 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (456 mg, 2,53 mmol) y a continuación tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (280 mg, 0,24 mmol). La reacción se sometió a una irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de un tapón de Celite y se diluyó con agua. Se extrajo tres veces con EtOAc y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se recogió en DCM (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). Se agitó a TA durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en una cantidad mínima de DMF / DMSO (1 : 1) y se purificó por rp-HPLC para proporcionar 58 mg (10 % de rendimiento) de 122. CL / EM (ESI+): m/z 408 ($M + H$). RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s.a, 1 H), 8,31 (m, 2 H), 7,99 (s.a, 1 H), 7,50 - 7,39 (m, 2 H), 7,34 (d, $J = 1,5$, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 4,47 - 4,24 (m, 4 H), 3,39 (dd, $J = 15,8, 10,7$, 4 H), 1,78 (s, $J = 18,7$, 9 H).

Ejemplo 123 Ciclopentilmetil-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-amina 123 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (360 mg, 0,81 mmol), Pd(OAc)₂ (58 mg, 0,26 mmol), sal de HCl de Ciclopentilmetilamina (236 mg, 1,74 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (256 mg, 2,61 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 130 °C durante 5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc : hexanos = 1 : 1) para dar 51 mg de 123 (rendimiento = 13 %). RMN de 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8,01 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,04 - 6,98 (m, 4 H), 6,18 - 6,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,16 - 4,14 (m, 2 H), 3,12 - 3,03 (m, 4 H), 2,09 - 2,02 (m, 1 H), 1,77 - 1,70 (m, 2 H), 1,60 - 1,47 (m, 4 H), 1,24 - 1,18 (m, 2 H). CL - EM (ESI): $m/z = 480$ [$M + H$]⁺

Ejemplo 124 1-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-4-ol 124 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), 4-Trimetilsilaniloxi-piperidina (186 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 6 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 130 mg de 124 (rendimiento = 38 %). RMN de 1H (MeOD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1 H), 7,68 - 7,66 (m, 1 H), 7,33 - 7,23 (m, 3 H), 7,10 - 7,08 (m, 1 H), 6,54 - 6,52 (m, 1 H), 4,16 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 3,86 (m, 2 H), 3,76 - 3,72 (m, 2 H), 3,07 - 3,04 (m, 2 H), 2,95 - 2,89 (m, 2 H), 1,86 - 1,82 (m, 2 H), 1,44 - 1,41 (m, 2 H). CL - EM (ESI): $m/z = 482$ [$M + H$]⁺

Ejemplo 125 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(1,1-dioxo-S-tiomorfolin-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 125 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (194 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc : hexanos = 1 : 1) para dar 85 mg de 125 (rendimiento = 24 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (s, 1 H), 7,52 - 7,46 (m, 1 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 7,08 - 6,95 (m, 3 H), 4,21 - 4,19 (m, 2 H), 4,05 - 3,98 (m, 4 H), 3,07 - 3,05 (m, 2 H), 2,99 - 2,97 (m, 4 H) CL - EM (ESI): m / z = 516 [M + H]⁺

Ejemplo 126 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-fenetil-amina 126 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,3 mmol), fenetilamina (174 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 90 mg de 126 (rendimiento = 25 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 1 H), 7,40 - 7,32 (m, 2 H), 7,20 - 7,12 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,00 - 7,90 (m, 3 H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,18 - 4,16 (m, 2 H), 3,53 - 3,47 (m, 2 H), 3,07 - 3,03 (m, 2 H), 2,87 - 2,82 (m, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 502 [M + H]⁺

Ejemplo 127 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida 127

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General D, ácido 2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico se hizo reaccionar con clorhidrato de metilamina para dar 127 como un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa (140 mg). CL - EM: 454,1

Ejemplo 128 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 128 (compuesto de referencia)

A 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (0,388 g, 0,992 mmol), ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (0,176 g, 1,29 mmol), acetato de potasio (0,389 g, 3,96 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,049 mmol) se añadió DMF (20 ml) y agua (1 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a 105 °C durante 24 horas antes del enfriamiento, de la dilución con EtOAc y del filtrado a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO₄ y de la concentración bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 128 (115 mg, 28 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (dd, J = 24,8, 2,7, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 7,69 (t, J = 8,1, 1 H), 7,35 (ddd, J = 12,5, 7,9, 3,6, 2 H), 7,19 (d, J = 8,3, 1 H), 5,74 (dt, J = 13,2, 6,7, 1 H), 4,44 (t, J = 4,9, 2 H), 3,49 (t, J = 4,9, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 404,1 (M + H).

Ejemplo 129 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 129 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 129 (200 mg, 60 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (d, J = 2,2, 1 H), 8,19 (dd, J = 4,9, 1,7, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 7,3, 1,8, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,21 - 7,09 (m, 2 H), 5,75 (dt, J = 13,3, 6,7, 1 H), 4,42 (t, J = 4,9, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 1,52 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 420,1 (M + H).

Ejemplo 130 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 130 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperazin-1-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF, se añadió DIPEA (155 mg, 1,2 mmol). Cloruro de metanosulfonilo (41 mg, 0,36 mmol) se añadió gota a gota en la solución, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y a continuación se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío, y se purificó por TLC prep. (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar 130 (42,0 mg, rendimiento: 26 %). RMN de ¹H (Acetona, 400 MHz): δ 8,00 (s, 1 H), 7,73 - 7,71 (m, 1 H), 7,36 - 7,10 (m, 2 H), 7,12 (s, 2 H), 6,69 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,49 (s, 4 H), 3,22 (s, 4 H), 3,00 (s, 2 H), 2,79 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 545 [M + H]⁺

Ejemplo 131 2-[[2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-amino]-etanol 131 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 119, 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído y etanolamina se hicieron reaccionar. Después del tratamiento acuoso, la goma resultante se trituró con DCM / éter / pentano para dar un sólido que se retiró por filtración y se secó para dar 131 como un sólido de color blanco apagado (55 mg, 27 %). CL - EM: $R_T = 5,54$ min, $[M + H]^+ = 386$. RMN de 1H δ (ppm) ($CDCl_3$): 8,37 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, $J = 8,11$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 8,15, 1,72$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J = 1,68$ Hz), 5,70 - 5,63 (1 H, m), 4,41 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 3,84 (2 H, s), 3,68 (2 H, t, $J = 5,17$ Hz), 3,42 (2 H, t, $J = 5,07$ Hz), 2,85 (2 H, t, $J = 5,16$ Hz), 1,65 (6 H, d, $J = 6,74$ Hz). 2 Protones intercambiables no vistos

Ejemplo 132 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2-morfolin-4-il-etil)-amina 132 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (49 mg, 0,3 mmol), 2-Morfolin-4-il-etilamina (200 mg, 1,44 mmol), 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 6 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 47 mg de 132 (rendimiento = 13 %). RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,05 - 6,97 (m, 4 H), 6,23 - 6,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,76 - 4,74 (m, 1 H), 4,17 - 4,14 (m, 2 H), 3,68 - 3,66 (m, 4 H), 3,30 - 3,26 (m, 2 H), 3,04 - 3,02 (m, 2 H), 2,55 - 2,52 (m, 2 H), 2,48 - 2,42 (m, 4 H). CL - EM (ESI): $m/z = 511$ $[M + H]^+$

Ejemplo 134 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamina 134 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (1,23 g, 3,0 mmol), 4-Metoxi-bencilamina (493 mg, 3,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (210 mg, 0,3 mmol), X-phos (142 mg, 0,3 mmol), t-BuONa (576 mg, 6 mmol) y dioxano (6 ml) se añadió en un tubo sellado de 10 ml, y la mezcla de reacción se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución. A continuación se añadió agua a la solución y se extrajo por DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó mediante Na_2SO_4 , se concentró a vacío, se separó por TLC (DCM: EtOAc = 4: 1) para dar {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(4-metoxi-bencil)-amina (1,2 g, rendimiento: 77 %). RMN de 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 8,36 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 3 H), 6,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,12 (s, 2 H). CL - EM (ESI): $m/z = 518$ $[M + H]^+$

{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(4-metoxi-bencil)-amina (1,2 g, 2,3 mmol) se disolvió en TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se disolvió en DCM (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío, y se separó por TLC preparativa (DCM / EtOAc = 4: 1) para dar 134 (800 mg, rendimiento: 87 %) RMN de 1H (D_2O , 400 MHz): δ 8,05 (s, 2 H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,99 - 6,97 (m, 3 H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H). CL - EM (ESI): $m/z = 398$ $[M + H]^+$

Ejemplo 135 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 135 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar. El material en bruto se diluyó con DMF y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 135 (58 mg, 23 %). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO$) δ 8,73 (dd, $J = 32,7, 2,1, 2$ H), 8,11 (s, 1 H), 7,96 (dd, $J = 8,1, 2,4, 1$ H), 7,65 (dd, $J = 8,4, 2,3, 1$ H), 7,38 (d, $J = 8,1, 1$ H), 7,20 (d, $J = 8,4, 1$ H), 5,78 (dt, $J = 13,0, 6,5, 1$ H), 4,52 - 4,32 (m, 2 H), 3,48 (t, $J = 4,9, 2$ H), 2,52 (s, 3 H), 1,57 (d, $J = 6,6, 6$ H). EM (ESI(+)): $m/z = 404,1$ (M + H).

Ejemplo 136 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo 136 (compuesto de referencia)

9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (120 mg, 0,31 mmol) se disolvió en DMF (1,6 ml) en un vial de microondas de 10 ml. Se purgó con N_2 y se añadió cianuro de zinc (36 mg, 0,31 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,015 mmol). Se selló el vial y se vació y se sometió a recirculación dos veces con N_2 . El recipiente se sometió a una irradiación de microondas con agitación durante 10 min a 175 °C. El recipiente a continuación se enfrió hasta TA y la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de ISCO (columna de 40 g, 0 - 10 % de MeOH / DCM) para proporcionar 76 mg (73 % de rendimiento) de 136. CL / EM (ESI+): $m/z = 338$ (M + H)

Ejemplo 137 (S)-1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo 137 (compuesto de referencia)

5 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo (1,2 equiv) para dar 137 (14,2 mg, M + 1 392,1)

Ejemplo 138 ((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 138 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-3-metilmorfolina (1,2 equiv) para dar 138 (14,9 mg, M + 1 397,1)

15 Ejemplo 139 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 139 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 4-metilpiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 139 (89 mg, 35 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,57 - 8,29 (m, 3 H), 8,12 (d, J = 15,0, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,3, 2,4, 2 H), 7,20 (d, J = 8,3, 1 H), 5,73 (dt, J = 13,1, 6,6, 1 H), 4,45 (t, J = 4,9, 2 H), 3,49 (t, J = 4,9, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 404,1 (M + H).

25 Ejemplo 140 isoxazol-3-ilamida del ácido 2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 140 (compuesto de referencia)

30 A una suspensión de ácido 2-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico (226 mg, 0,63 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió DMF (4 gotas, catalítico) a continuación cloruro de oxalilo (115 µl, 1,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. 3-Amino-isoxazol (233 µl, 3,15 mmol) se añadió seguido por trietilamina (176 µl, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación éter y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío para retirar las fases orgánicas y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), 0 - 5 % de MeOH en EtOAc a continuación trituración con EtOAc para dar 140 como un sólido de color blanco apagado (126 mg, 47 %). CL - EM: R_T = 9,86 min, [M + H]⁺ = 423. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 11,39 (1 H, s), 8,94 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 8,39 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,79 (1 H, dd, J = 8,34, 1,90 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,51 - 5,41 (1 H, m), 4,41 - 4,35 (2 H, m), 3,47 - 3,41 (2 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,70 Hz)

40 Ejemplo 141 ((R)-3-Metil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 141 (compuesto de referencia)

45 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-3-metilpirrolidina (1,2 equiv) para dar 141 (2,4 mg, M + 1 381,1)

Ejemplo 142 (2-ciano-etil)-ciclopentil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 142 (compuesto de referencia)

50 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con N-(but-3-inil)-ciclopentanamina (1,2 equiv) para dar 142 (2,4 mg, M + 1 434,1)

55 Ejemplo 143 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-((E)-2-metanosulfonil-vinil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 143 (compuesto de referencia)

60 Una mezcla de 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (0,36 g, 0,92 mmol), metil vinil sulfona (0,24 ml, 2,8 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (64 mg, 0,092 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol) en DMF (10 ml) se calentó bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (columna de 40 g, 0 - 100 % de EtOAc / heptano) para proporcionar 280 mg (73 % de rendimiento) de 143. CL / EM (ESI⁺): m / z 417 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, J = 2,0, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,1, 1 H), 7,59 - 7,26 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 8,4, 1 H), 5,88 - 5,67 (m, 1 H), 4,43 (t, J = 4,8, 2 H), 3,48 (dd, J = 12,3, 7,5, 2 H), 3,12 (s, 1 H), 1,58 (d, J = 6,6, 6 H)

Ejemplo 144 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 144 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-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 se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar 144. EM (ESI+) 449,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,26 (d, $J = 1,5$, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,3$, 1,6, 1 H), 4,33 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,41 (t, $J = 4,9$, 2 H)

Ejemplo 145 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 145 (compuesto de referencia)

Una solución de 1-Isopropil-5-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il]-1H-[1,2,4]triazol (0,23 g, 0,61 mmol) y carbonato de cesio (0,40 g, 0,0012 moles) en *N,N*-dimetilformamida (1,8 ml, 0,023 moles) se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió 2-bromoetanol (0,086 ml, 0,0012 moles) y la reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA. Se añadieron acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 101,8 mg de 145 como un sólido incoloro. EM (ESI+) 422,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,2$, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,32 (dd, $J = 8,2$, 1,6, 1 H), 7,27 (d, $J = 1,5$, 1 H), 5,10 - 4,95 (m, 1 H), 4,90 (t, $J = 5,3$, 1 H), 4,34 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,15 (t, $J = 5,6$, 2 H), 3,77 (q, $J = 5,5$, 2 H), 3,29 - 3,24 (m, 2 H), 1,48 (d, $J = 6,5$, 6 H)

Ejemplo 146 1-isopropil-5-(8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1H-1,2,4-triazol 146 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 5 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol se hizo reaccionar con ácido 3-metilsulfonylifenilborónico para dar 146. EM (ESI+) 466,1.

Ejemplo 147 Ácido 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)benzoico 147 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 5 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol se hizo reaccionar con ácido 3-carboxifenilborónico para dar 147. EM (ESI+) 432,1

Ejemplo 148 8-(3-Metanosulfonyl-fenil)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 148 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con ácido 3-metilsulfonylifenilborónico para dar 148. EM (ESI+) 507,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,0$, 1 H), 7,93 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,75 (t, $J = 7,8$, 1 H), 7,67 (dd, $J = 8,3$, 1,7, 1 H), 7,55 (d, $J = 1,7$, 1 H), 5,88 (q, $J = 8,6$, 2 H), 4,45 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,52 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,32 (s, 3 H)

Ejemplo 149 Ácido 3-[2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-benzoico 149 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con ácido 3-carboxifenilborónico para dar 149. EM (ESI+) 473,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,05 (a, 1 H), 8,42 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,96 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,65 - 7,54 (m, 2 H), 7,42 (d, $J = 1,6$, 1 H), 5,88 (q, $J = 8,6$, 2 H), 4,45 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,51 (t, $J = 4,9$, 2 H)

Ejemplo 150 2-(4-[2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-etanol 150 (compuesto de referencia)

Una solución de 8-(1H-Pirazol-4-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,30 g, 0,00072 moles) y carbonato de cesio (0,28 g, 0,00086 moles) en *N,N*-Dimetilformamida (1,5 ml, 0,019 moles) se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió 2-bromoetanol (0,061 ml, 0,00086 moles) y la reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA y acetato de etilo y agua se añadieron a la reacción. La capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 150 (48,4 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 463,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (s, 1 H), 8,27 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,44 (dd, $J = 8,3$, 1,6, 1 H), 7,31 (d, $J = 1,5$, 1 H), 5,86 (q, $J = 8,7$, 2 H), 4,91 (t, $J = 5,3$, 1 H), 4,40 (t, $J = 4,9$, 2 H), 4,16 (t, $J = 5,6$, 2 H), 3,77 (q, $J = 5,6$, 2 H), 3,47 (t, $J = 4,9$, 2 H)

Ejemplo 151 2-(3-amino-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 151 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General D, ácido 2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico se hizo reaccionar con etanolamina para dar 151 como un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa (85 mg). CL - EM: 484,1

Ejemplo 152 Ácido (4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acético 152 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con éster etílico del ácido [4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-acético para dar 152. EM (ESI+) 477,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 - 12,69 (a, 1 H), 8,31 - 8,26 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 7,31 (d, J = 1,5, 1 H), 5,86 (q, J = 8,7, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H)

Ejemplo 153 (2-ciano-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 153 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 3-(metil-amono)propanonitrilo (1,2 equiv) para dar 153 (32,2 mg, M + 1 380,1)

Ejemplo 154 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 154 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(metil-amino)etanol (1,2 equiv) para dar 154 (10,4 mg, M + 1 371,1)

Ejemplo 155 Azocan-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 155 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con azocano (1,2 equiv) para dar 155 (12,1 mg, M + 1 409,1)

Ejemplo 156 ((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 156 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-2-(metilamino)-1-feniletanol (1,2 equiv) para dar 156 (19,1 mg, M + 1 447,1)

Ejemplo 157 Azetidin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 157 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con azetidina (1,2 equiv) para dar 157 (15,9 mg, M + 1 353,0)

Ejemplo 158 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona 158 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con pirrolidina (1,2 equiv) para dar 158 (17,7 mg, M + 1 367,1)

Ejemplo 159 (4-Metil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 159 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-metilpiperazina (1,2 equiv) para dar 159 (17,7 mg, M + 1 396,0)

Ejemplo 160 [4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 160 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(piperazin-1-il)etanol (1,2 equiv) para dar 160 (20,9 mg, M + 1 426,1)

5 Ejemplo 161 Piperidin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 161 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con piperidina (1,2 equiv) para dar 161 (17,9 mg, M + 1 381,2)

10 Ejemplo 162 ((R)-2-Hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 162 (compuesto de referencia)

15 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-piperidin-2-ilmetanol (1,2 equiv) para dar 162 (12,1 mg, M + 1 411,1)

20 Ejemplo 163 ((R)-3-Metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 163 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-3-metilpiperidina (1,2 equiv) para dar 163 (13,8 mg, M + 1 395,1)

25 Ejemplo 164 (3,3-Dimetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 164 (compuesto de referencia)

30 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 3,3-dimetilpiperidina (1,2 equiv) para dar 164 (12,1 mg, M + 1 409,1)

Ejemplo 165 ((R)-3-Hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 165 (compuesto de referencia)

35 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-piperidin-3-ilmetanol (1,2 equiv) por medio de para dar 165 (18,1 mg, M + 1 411,1)

40 Ejemplo 166 (4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 166 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con piperidin-4-ol (1,2 equiv) para dar 166 (16,4 mg, M + 1 397,1)

45 Ejemplo 167 (4-Metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 167 (compuesto de referencia)

50 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 4-metilpiperidina (1,2 equiv) para dar 167 (15,8 mg, M + 1 395,1)

Ejemplo 168 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona 168 (compuesto de referencia)

55 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(piridina-2-il)piperazina (1,2 equiv) para dar 168 (19,8 mg, M + 1 459,1)

60 Ejemplo 169 metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 169 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con N-metil-2-(piridina-2-il)etanamina (1,2 equiv) para dar 169 (14,4 mg, M + 1 432,1)

65

Ejemplo 170 metil-fenetil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 170 (compuesto de referencia)

5 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con N-metil-2-feniletanamina (1,2 equiv) para dar 170 (14,5 mg, M + 1 431,1)

Ejemplo 171 ((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 171 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-2-metil-pirrolidina (1,2 equiv) para dar 171 (14,8 mg, M + 1 381,1)

15 Ejemplo 172 ((R)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 172 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-piperidin-3-ol (1,2 equiv) para dar 172 (14,1 mg, M + 1 397,1)

Ejemplo 173 ciclohexil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 173 (compuesto de referencia)

25 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(ciclohexil-amino)etanol (1,2 equiv) para dar 173 (14,1 mg, M + 1 439,1)

30 Ejemplo 174 metil-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 174 (compuesto de referencia)

35 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-N-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il)metanamina (1,2 equiv) para dar 174 (18,4 mg, M + 1 411,1)

Ejemplo 175 (4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 175 (compuesto de referencia)

40 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con N,N-dimetilpiperidin-4-amina (1,2 equiv) para dar 175 (17,9 mg, M + 1 424,1)

Ejemplo 176 ((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 176 (compuesto de referencia)

45 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-pirrolidin-3-ol (1,2 equiv) para dar 176 (16,8 mg, M + 1 383,1)

50 Ejemplo 177 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona 177 (compuesto de referencia)

55 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(piperazin-1-il)pirimidina (1,2 equiv) para dar 177 (8,7 mg, M + 1 460,1)

Ejemplo 178 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona 178 (compuesto de referencia)

60 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(piperazin-1-il)pirazina (1,2 equiv) para dar 178 (8,7 mg, M + 1 460,1)

65 Ejemplo 179 1-{4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona 179 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(piperazin-1-il)etanona (1,2 equiv) para dar 179 (13,5 mg, M + 1 424,1)

- 5 Ejemplo 180 N-Metil-N-((R)-1-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida 180 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-N-metil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (1,2 equiv) para dar 180 (24,3 mg, M + 1 438,1)

- 10 Ejemplo 181 ((R)-2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 181 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-3-(metil-amino)propano-1,2-diol (1,2 equiv) para dar 181 (14,9 mg, M + 1 401,1)

- 15 Ejemplo 182 (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 182 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-metoxi-N-metiletanamina (1,2 equiv) para dar 182 (15,1 mg, M + 1 385,1)

- 20 Ejemplo 183 (4-Hidroxi-metil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 183 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con piperidin-4-ilmetanol (1,2 equiv) para dar 183 (15,9 mg, M + 1 411,1)

- 30 Ejemplo 184 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-[4-((R)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona 184 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con piperazin-1-il-(tetrahydrofuran-2-il)metanona (1,2 equiv) para dar 184 (19,3 mg, M + 1 480,1)

- 35 Ejemplo 185 [4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 185 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(2-metoxietil)piperazina (1,2 equiv) para dar 185 (21,8 mg, M + 1 440,1)

- 45 Ejemplo 186 [4-(2-Metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 186 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-metoxifenil)piperidina (1,2 equiv) para dar 186 (17,9 mg, M + 1 487,1)

- 50 Ejemplo 187 [(R)-1-(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil]-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 187 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-N-metilmetanamina (1,2 equiv) para dar 187 (16,8 mg, M + 1 459,1)

- 55 Ejemplo 188 2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-etanol 188 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), trimetilsilaniloxi-etilamina (190 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 6 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El

- 65

filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 64,8 mg de 188 (rendimiento = 21 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,51 - 7,45 (m, 1 H), 7,08 - 7,00 (m, 4 H), 6,24 - 6,22 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,17 - 4,15 (m, 2 H), 3,76 - 3,74 (m, 2 H), 3,45 - 3,42 (m, 2 H), 3,06 - 3,04 (m, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 442 $[\text{M} + \text{H}]^+$

5 Ejemplo 190 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 190 (compuesto de referencia)

10 Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,24 mmol), Cs_2CO_3 (156,4 mg, 0,48 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol) y 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (65 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo / agua (3 ml, 3: 1) se desgasificó con N_2 durante 2 min, a continuación se agitó a 150 °C durante 15 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC para dar 23 mg de 190 (rendimiento = 21 %). RMN de ^1H (MeOD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 2 H), 7,44 - 7,24 (m, 5 H), 4,31 - 4,28 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,16 - 3,14 (m, 2 H) CL - EM (ESI): m/z = 463 $[\text{M} + \text{H}]^+$

15 Ejemplo 191 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 191 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 5-metilpiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 191 (0,027 g, 17 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, J = 2,4, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,20 (d, J = 8,4, 1 H), 5,82 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 4,43 (t, J = 4,8, 2 H), 3,56 - 3,39 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,58 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m/z 404,0 (M + H)

25 Ejemplo 192 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-bencenosulfonamida 192 (compuesto de referencia)

30 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 4-sulfamoilfenilborónico se hicieron reaccionar para dar 192 (0,034 g, 19 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, J = 2,3, 1 H), 8,02 (d, J = 8,4, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,75 (t, J = 12,6, 2 H), 7,51 (dt, J = 13,0, 6,5, 1 H), 7,19 (d, J = 8,4, 1 H), 5,86 (dt, J = 13,3, 6,7, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,47 (t, J = 4,9, 2 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 1,65 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m/z 468,1 (M + H)

35 Ejemplo 193 2-Metil-1-[4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il]-propan-2-ol 193 (compuesto de referencia)

40 Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 193. EM (ESI+) 491,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 8,3, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,31 (d, J = 1,7, 1 H), 5,86 (q, J = 8,7, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,39 (t, J = 5,0, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,47 (t, J = 5,0, 2 H), 1,10 (s, 6 H)

45 Ejemplo 194 (4-Benzoil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 194 (compuesto de referencia)

50 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con fenil(piperazin-1-il)metanona (1,2 equiv) para dar 194 (M + 1 486,0)

55 Ejemplo 195 (4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 195 (compuesto de referencia)

60 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(ciclopropilmetil)piperazina (1,2 equiv) para dar 195 (M + 1 436,0)

65 Ejemplo 196 dimetilamida del ácido 4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico 196 (compuesto de referencia)

60 Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida (1,2 equiv) para dar 196 (M + 1 453,0)

65 Ejemplo 197 (R)-Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 197 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (1,2 equiv) para dar 197 (M + 1 436,0)

- 5 Ejemplo 198 [4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 198 (compuesto de referencia)

10 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(6-metilpiridin-2-il)piperazina (1,2 equiv) para dar 198 (M + 1 473,0)

Ejemplo 199 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-[4-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-piperazin-1-il]-metanona 199 (compuesto de referencia)

15 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)piperazina (1,2 equiv) para dar 199 (M + 1 466,0)

20 Ejemplo 200 (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 200 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(metilsulfon-il)piperazina (1,2 equiv) para dar 200 (M + 1 460,0)

25 Ejemplo 201 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-3-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona 201 (compuesto de referencia)

30 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-3-(trifluorometil)piperidina (1,2 equiv) para dar 201 (M + 1 449,0)

Ejemplo 202 ((R)-3-Dietilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 202 (compuesto de referencia)

35 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-N,N-di-etilpirrolidin-3-amina (1,2 equiv) para dar 202 (M + 1 438,0)

40 Ejemplo 203 (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 203 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 4,4-difluoropiperidina (1,2 equiv) para dar 203 (M + 1 417,0)

45 Ejemplo 204 [4-((2R,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 204 (compuesto de referencia)

50 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (3S,5S)-3,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)morfolina (1,2 equiv) para dar 204 (M + 1 494,0)

Ejemplo 205 [4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 205 (compuesto de referencia)

55 Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanona (1,2 equiv) para dar 205 (M + 1 507,0)

60 Ejemplo 206 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-metanona 206 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con piperidin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona (1,2 equiv) para dar 206 (M + 1 478,0)

65

Ejemplo 207 (4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 207 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropil(piperidin-4-il)metanona (1,2 equiv) para dar 207 (M + 1 450,0)

Ejemplo 208 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-4-il-[1,4]diazepan-1-il)-metanona 208 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 1-(piridin-4-il)-1,4-diazepano (1,2 equiv) para dar 208 (M + 1 473,0)

Ejemplo 209 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 209 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-(isopropilamino)-etanol (1,2 equiv) para dar 209 (10,8 mg, M + 1 399,1)

Ejemplo 210 ((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 210 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (1,2 equiv) para dar 210 (M + 1 410,0)

Ejemplo 211 Ácido 2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propiónico 211 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con éster etílico del ácido 2-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propiónico para dar 211. EM (ESI+) 505,1

Ejemplo 212 2-[(2-(4-Isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil)-amino]-acetamida 212 (compuesto de referencia)

A una suspensión de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído (86 mg, 0,25 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió clorhidrato de glicinamida (140 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. AcOH (2 gotas) se añadió seguido por borohidruro de sodio (14 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 65 horas. Se añadió borohidruro de sodio adicional (10 mg) y la reacción se agitó durante otras 20 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y el MeOH se retiró a vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 6 % de MeOH en EtOAc a continuación 0 - 5 % de NH₃ 2 M / MeOH en DCM) para dar 212 como un sólido de color amarillo (30 mg, 30 %). CL - EM: R_T = 5,43 min, [M + H]⁺ = 399. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,93 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 7,25 (1 H, s), 7,11 (1 H, dd, J = 8,16, 1,70 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 5,52 - 5,40 (1 H, m), 4,33 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 3,65 (2 H, s), 3,39 (2 H, t, J = 5,11 Hz), 3,01 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,71 Hz)

Ejemplo 213 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona 213 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-3-(trifluorometil)pirrolidina (1,2 equiv) para dar 213 (15,8 mg, M + 1 435,1)

Ejemplo 214 [4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 214 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2,4-difluorofenil)piperidina (1,2 equiv) para dar 214 (11,8 mg, M + 1 493,1)

Ejemplo 215 (4-Metoxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 215 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 4-metoxipiperidina (1,2 equiv) para dar 215 (19,6 mg, M + 1 411,1)

5 Ejemplo 216 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-((R)-2-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona 216 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el Ejemplo 103, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50 mg, 0,20 mmol) en DMF a TA se añadió (R)-2-(pirrolidin-2-ilmetil)piridina (0,24 mmol), seguido por la adición de DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol). Por último, se añadió HATU (0,067 gramos, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó como una pasta a 50 C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se tomó en un gran volumen de EtOAc y la fase orgánica se lavó con bicarbonato acuoso diluido, agua y a continuación solución salina y se secó (Na₂SO₄), a continuación se concentró para dar un residuo. El material en bruto se purificó por RP - HPLC preparativa para dar 216 como un sólido liofilizado. EM: (ESI+) = 458,5

Ejemplo 217 Dimetilamida del ácido 4-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazina-1-sulfónico 217 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida se hicieron reaccionar para dar 217. EM: (ESI+) = 489,1

25 Ejemplo 218 2-Metil-1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona 218 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida se hicieron reaccionar para dar 218. EM: (ESI+) = 452,1

30 Ejemplo 219 ((R)-3-Metoxi-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 219 (compuesto de referencia)

35 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y (R)-2-metoxipiperidina se hicieron reaccionar para dar 219. EM: (ESI+) = 411,1

Ejemplo 220 1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperidina-4-carbonitrilo 220 (compuesto de referencia)

40 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y piperidina-4-carbonitrilo se hicieron reaccionar para dar 220. EM: (ESI+) = 406,0

Ejemplo 221 (3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 221 (compuesto de referencia)

45 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 3,3-difluoroazetidina para dar 221. EM: (ESI+) = 389,0

50 Ejemplo 222 ((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 222 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y (S)-1-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metilmetanamina para dar 222. EM: (ESI+) = 452,2

55 Ejemplo 223 ((R)-3-Metoximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 223 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y (S)-3-(metoximetil)piperidina para dar 223. EM: (ESI+) = 425,1

60 Ejemplo 224 (4-Metoximetil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 224 (compuesto de referencia)

65 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 4-(metoximetil)piperidina para dar 224. EM: (ESI+) = 425,1

Ejemplo 225 metil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 225 (compuesto de referencia)

5 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2-(metilamino)-1-morfolinoetanona para dar 225. EM: (ESI+) = 454,1

Ejemplo 226 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona 226 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 1-(piridin-2-il)piperazina para dar 226. EM: (ESI+) = 459,2 (compuesto de referencia)

Ejemplo 227 [8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-(4-piridin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-metanona 227 (compuesto de referencia)

15 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 1-(piridin-2-il)-1,4-diazepano para dar 227. EM: (ESI+) = 473,1

20 Ejemplo 228 ((R)-3-Morfolin-4-il-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 228 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y (R)-4-(pirrolidin-3-il)morfolina para dar 228. EM: (ESI+) = 453,1

25 Ejemplo 229 2,2,2-Trifluoro-1-{4-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona 229 (compuesto de referencia)

30 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2,2,2-trifluoro-1-(piperazin-1-il)etanona para dar 229. EM: (ESI+) = 478,1

Ejemplo 230 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 230 (compuesto de referencia)

35 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico se hicieron reaccionar para dar 230 (0,072 g, 40 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 2,3, 1 H), 8,03 (d, J = 8,4, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4, 2 H), 7,59 - 7,48 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,4, 1 H), 5,94 - 5,79 (m, 1 H), 4,48 (t, J = 4,9, 2 H), 3,46 (dd, J = 10,7, 5,8, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI+): m / z 467,1 (M + H)

40 Ejemplo 231 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina 231 (compuesto de referencia)

45 Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (121 mg, 0,936 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 180 mg de 231 (rendimiento = 48 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,41 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,06 - 6,99 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,16 - 4,14 (m, 2 H), 3,42 - 3,40 (m, 2 H), 3,02 - 3,00 (m, 2 H), 2,82 - 2,70 (m, 10 H), 2,42 (s, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 524 [M + H]⁺

Ejemplo 232 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 232 (compuesto de referencia)

55 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno, a partir del procedimiento para 249, (470 mg, 1,0 mmol), Piperidina (102 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 232 (46,2 mg, rendimiento: 8,5 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,74 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,78 - 7,77 (m, 2 H), 7,50 - 7,40 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,64 (s, 4 H), 3,16 (s, 2 H), 1,63 - 1,57 (m, 4 H) ESI - EM: m / z = 543 [M + H]⁺

65 Ejemplo 233 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 233 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (282 mg, 1,2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0,10 mmol) y $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1,4 ml) se añadieron en un tubo sellado de 10 ml, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 233 (87,2 mg, rendimiento: 17 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,81 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,78 (m, 2 H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H). ESI - EM: $m/z = 490$ [$M + H$]

Ejemplo 234 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-metoxi-fenil)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 234 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 2-metoxifenilborónico se hicieron reaccionar para dar 234 (0,087 g, 54 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J = 31,7, 7,5, 3$ H), 7,09 (dt, $J = 14,7, 9,8, 3$ H), 5,82 - 5,69 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 1,51 (d, $J = 6,5, 6$ H). EM (ESI(+)): m/z 419,1 ($M + H$)

Ejemplo 235 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (compuesto de referencia)

Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico (0,5 g, 1,1 mmol) en DCM (6,5 ml) se trató con TFA (6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas a continuación se concentró a vacío. El residuo se azeotropó con DCM a continuación se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (x 2) seguido por salmuera. La mezcla se pasó a través de un cartucho separador de fases y se concentró a vacío para dar 235 como una goma de color naranja pálido (397 mg, cuant.). CL - EM: $R_T = 3,13$ min, [$M + H$] $^+ = 368$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 9,34 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,06 (1 H, d, $J = 0,58$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,89$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J = 1,84$ Hz), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 4,36 - 4,30 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,13 - 3,97 (3 H, m), 3,43 - 3,37 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz).

Ejemplo 236 Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidina-1-carboxílico 236 (compuesto de referencia)

Zinc (151 mg, 2,31 mmol) se agitó en DMA (0,4 ml) bajo una atmósfera de argón. Clorotrimetilsilano (25 μl , 0,20 mmol) y 1,2-dibromoetano (20 μl , 0,2 mmol) se añadieron (exoterma suave) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Una solución de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,8 mmol) en DMA (1 ml) se introdujo y la reacción se dejó agitar a TA durante 30 min más. Mientras tanto, [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaldio (II), en complejo con diclorometano (1 : 1) (68 mg, 0,083 mmol), yoduro de cobre (I) (32 mg, 0,166 mmol) y 9-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (0,65 g, 1,66 mmol) se mezclaron en DMA (2,5 ml) y se agitaron bajo argón durante 10 min. De forma subsiguiente, la solución de reactivo de organozinc se transfirió a esta mezcla por medio de jeringuilla. La mezcla de reacción de color verde resultante se agitó a 80 °C después de lo cual esta se volvió de color amarillo. La agitación se continuó durante 20 h. En este punto, la CL - EM indicó aproximadamente un 33 % de conversión en el compuesto del título. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y HCl 1 N (25 ml) y las capas se repartieron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera. El extracto se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por rp-HPLC para dar 236 (35 mg, 5 % de rendimiento). CL / EM (ESI+): m/z 468,2 ($M + H$). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 1,22 8,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,20 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,84 (dt, $J = 13,2, 6,5$ Hz, 1 H), 4,35 (dd, $J = 17,3, 12,5$ Hz, 4 H), 3,82 (s, 3 H), 3,44 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 1,58 (t, $J = 9,5$ Hz, 6 H), 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo 237 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 237 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 5-(metilsulfonil)piridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 237 (0,053 g, 30 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (d, $J = 2,0, 1$ H), 9,07 (d, $J = 1,8, 1$ H), 8,82 (d, $J = 2,2, 1$ H), 8,56 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 2,3, 1$ H), 7,27 (d, $J = 8,4, 1$ H), 5,87 (dt, $J = 13,0, 6,5, 1$ H), 4,45 (t, $J = 4,8, 2$ H), 3,50 (t, $J = 4,8, 2$ H), 3,41 (s, 3 H), 1,59 (d, $J = 6,6, 6$ H). EM (ESI(+)): m/z 468,1 ($M + H$)

Ejemplo 238 8-(1-Metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 238 (compuesto de referencia)

A un matraz de fondo redondo que contiene 8-(1H-Pirazol-4-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,200 g, 0,000478 moles) en cloruro de metileno (3 ml, 0,05 moles) y

cloroformo (2 ml, 0,02 moles) se añadió trietilamina (0,080 ml, 0,00057 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0,088 ml, 0,00114 moles). La reacción se agitó a 40 °C durante 6 h. La mezcla se lavó con agua seguido por salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se cargó como un sólido sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 - 10 % de MeOH en DCM) seguido por HPLC de fase inversa para dar 238 (16,5 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 497,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,3, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 7,55 (d, J = 1,5, 1 H), 5,86 (q, J = 8,7, 2 H), 4,42 (t, J = 4,9, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 4,9, 2 H)

Ejemplo 239 9-(2-Isopropoxi-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 239 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y 2-isopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se hicieron reaccionar para dar 239 (0,102 g, 59 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 2,2, 1 H), 8,23 - 8,03 (m, 2 H), 7,75 (dd, J = 7,3, 1,8, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,2, 1 H), 7,20 - 7,00 (m, 2 H), 5,72 (dt, J = 13,3, 6,6, 1 H), 5,35 (dt, J = 12,3, 6,2, 1 H), 4,43 (t, J = 4,9, 2 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 1,50 (d, J = 6,6, 6 H), 1,29 (d, J = 6,2, 6 H). EM (ESI+): m / z 448,1 (M + H)

Ejemplo 240 2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acetamida 240 (compuesto de referencia)

A un matraz de fondo redondo que contiene ácido (4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acético (0,150 g, 0,000315 moles) en tetrahidrofurano (2,0 ml, 0,025 moles) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 0,0019 moles), cloruro de amonio (0,10 g, 0,0019 moles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uronio (HATU) (0,24 g, 0,00063 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 240 (31,5 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 476,1.

Ejemplo 241 N,N-Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acetamida 241 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 240, ácido (4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-acético se hizo reaccionar con dimetilamina para dar 241. EM (ESI+) 504,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 - 8,26 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 7,31 (d, J = 1,4, 1 H), 5,87 (q, J = 8,7, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 3,47 (t, J = 4,9, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H)

Ejemplo 242 2-((2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-metil-amino)-etanol 242 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), Metil-(2-trimetilsilanilo-oxi-etil)-amina (211 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 125 °C durante 7 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc : PE = 2 : 1) para dar 85 mg de 242 (rendimiento = 26 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 - 8,00 (m, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,13 - 7,00 (m, 4 H), 6,36 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,17 - 4,15 (m, 2 H), 3,78 - 3,75 (m, 1 H), 3,63 - 3,59 (m, 2 H), 3,07 - 3,05 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,30 - 2,26 (m, 1 H). CL - EM (ESI): m / z = 456 [M + H]⁺

Ejemplo 243 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 243 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), 1-Isopropil-piperazina (164 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 2,5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 80 mg de 243 (rendimiento = 22 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,09 - 6,99 (m, 4 H), 6,46 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,18 - 4,12 (m, 2 H), 3,42 - 3,40 (m, 3 H), 3,05 - 3,03 (m, 2 H), 2,12 - 2,06 (m, 2 H), 1,56 - 1,50 (m, 3 H), 1,10 - 1,04 (m, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 509 [M + H]⁺

Ejemplo 244 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-butan-2-ol 244 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos para 246, 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-but-3-in-2-ol se preparó (Rendimiento: 93 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,32 (s, 1 H), 7,93 (dd, $J = 5,6, 8,4$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 5,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 4,64 (q, $J = 5,6, 6,8$ Hz, 1 H), 4,32 (t, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 3,13 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), ESI - EM: (m/z) = 451 [$M + H$] $^+$ a partir de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-but-3-in-2-ol, y se hidrogenó para dar 244 Rendimiento: 38 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,26 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,44 (s, 1 H), 4,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,58 - 3,56 (m, 1 H), 3,13 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,71 - 2,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,61 (m, 2 H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). CL - EM (ESI): (m/z) = 455 [$M + H$] $^+$

Ejemplo 245 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-butan-1-ol 245 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos para 246, 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-but-3-in-1-ol se hicieron reaccionar bajo catálisis con paladio para dar 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-but-3-in-1-ol (Rendimiento: 81 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,31 (s, 1 H), 7,94 - 7,88 (m, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,43 - 7,38 (m, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,31 (t, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,12 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 2,61 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H). CL - EM (ESI): (m/z) = 451 [$M + H$] $^+$, que se hidrogenó para dar 245 Rendimiento: 43 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,27 (s, 1 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 - 7,39 (m, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,40 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,64 - 2,60 (m, 2 H), 1,65 - 1,59 (m, 1 H), 1,44 - 1,38 (m, 1 H). CL - EM (ESI): (m/z) = 455 [$M + H$] $^+$

Ejemplo 246 (3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-propil)-dimetil-amina 246 (compuesto de referencia)

A una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-prop-2-inil-amina (500 mg, 1,2 mmol) y dimetil-prop-2-inil-amina (150 mg, 1,8 mmol) en DMF seco (3 ml) bajo nitrógeno se añadió K_2CO_3 (498 mg, 3,6 mmol), CuI (11 mg, 0,06 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (99 mg, 0,24 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 40 min bajo microondas. Se enfrió hasta TA, la mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se purificaron por cromatografía en columna (Hexanos / EtOAc = 1 : 1) para dar (3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-prop-2-inil)-dimetil-amina como un sólido de color amarillo (530 mg, rendimiento 95 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,31 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J = 3,2, 8,8$ Hz, 1 H), 7,73 - 7,68 (m, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,31 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,14 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,27 (s, 6 H). ESI - EM: (m/z) = 464 [$M + H$] $^+$

La mezcla de (3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-prop-2-inil)-dimetil-amina (200 mg, 0,43 mmol), 10 % de Pd / C (20 mg) en MeOH (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de H_2 (50 psi) a TA durante la noche. Se filtró y se concentró para dar 246 (26 mg, rendimiento: 13 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,08 (s, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,07 (m, 2 H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,29 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 3,12 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 2,82 - 2,77 (m, 4 H), 2,57 (s, 6 H), 2,15 - 2,08 (m, 2 H). ESI - EM: (m/z) = 468 [$M + H$] $^+$

Ejemplo 247 N-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-acetamida 247 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-prop-2-inil-amina (416 mg, 1,0 mmol), N-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-acetamida (314 mg, 1,2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0,10 mmol) y $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 247 (77 mg, rendimiento: 15 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,62 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,42 (t, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 3 H), 7,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,08 (s, 3 H). ESI - EM: (m/z) = 517 [$M + H$] $^+$

Ejemplo 248 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-248 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-prop-2-inil-amina (4,16 mg, 10 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-morfolina (350 mg, 12 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0,10 mmol) y $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1 : 1, 4 ml) se añadieron en 50 ml de un tubo sellado, y la

mezcla se calentó por microondas a 80 °C durante 60 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (50 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por TLC preparativa para dar 248 (98,1 mg, rendimiento: 18 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,73 - 7,71 (m, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 2 H), 7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 3,53 (s, 4 H), 3,11 (s, 2 H). ESI - EM: m / z = 545 [M + H⁺]

Ejemplo 249 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 249 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (4,16 g, 10 mmol), 2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridina (2,67 g, 12 mmol), Cs₂CO₃ (6,50 g, 20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (730 mg, 1,0 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1, 40 ml) se añadieron en 50 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 60 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por TLC preparativa para dar 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (4,0 g, rendimiento: 84 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,68 (s, 1 H), 8,43 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,12 - 8,01 (m, 1 H), 8,00 - 7,92 (m, 1 H), 7,84 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 478 [M + H⁺]

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), 1-Metil-piperazina (120 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 249 (315 mg, rendimiento: 57 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,71 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,76 - 7,78 (m, 2 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 2,38 (s, 4 H), 2,18 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 558 [M + H⁺]

Ejemplo 250 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina 250 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), Tetrahidropiran-4-ilamina (145 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 2,5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 80 mg de 250 (rendimiento = 29 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,09 - 6,99 (m, 4 H), 6,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,06 - 4,02 (m, 1 H), 3,96 - 3,90 (m, 2 H), 3,84 - 3,76 (m, 1 H), 3,50 - 3,41 (m, 2 H), 3,06 - 3,03 (m, 2 H), 1,48 - 1,40 (m, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 482 [M + H]

Ejemplo 251 9-Ciclopentil-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 251 (compuesto de referencia)

1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con DCM (1 : 1) (8,45 mg, 0,0104 mmol), yoduro de cobre (I) (3,94 mg, 0,0207 mmol) y 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (0,081 g, 0,21 mmol) se mezclaron en DMA (2,5 ml) y se agitaron bajo argón durante 10 min y bromuro de 2-cloroetilo de ciclo-pentilzinc (0,5 M en THF, 0,42 ml, 0,21 mmol) se transfirió a esta mezcla por medio de jeringuilla. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. De forma subsiguiente se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc y HCl 1 N y se trató. Se purificó por medio de rp-HPLC para proporcionar 251 (8 mg, 10 % de rendimiento). CL / EM (ESI⁺): m / z 381 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, J = 2,0, 1 H), 8,08 (d, J = 16,1, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,2, 2,1, 1 H), 6,98 (d, J = 8,2, 1 H), 5,83 (dt, J = 13,2, 6,7, 1 H), 4,34 (t, J = 5,0, 2 H), 3,42 (t, J = 5,0, 2 H), 3,05 (p, J = 8,3, 1 H), 2,19 - 1,98 (m, 2 H), 1,73 (ddd, J = 11,4, 6,9, 3,8, 4 H), 1,61 - 1,48 (m, 8 H).

Ejemplo 252 (4-terc-Butil-piperidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 252 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 4-terc-butilpiperidina para dar 252. EM: (ESI⁺) = 427,1

Ejemplo 253 dietilamida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 253 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y dietilamina para dar 253. EM: (ESI+) = 369,1

Ejemplo 254 isobutil-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 254 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N,2-dimetilpropan-1-amina para dar 254. EM: (ESI+) = 369,1

Ejemplo 255 metil-(3-metil-butil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 255 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N,3-dimetilbutan-1-amina para dar 255. EM: (ESI+) = 397,1

Ejemplo 256 (1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-metil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 256 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)-N-metilamina para dar 256. EM: (ESI+) = 445,1

Ejemplo 257 metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 257 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 1-metilpirrolidin-3-amina para dar 257. EM: (ESI+) = 410,1

Ejemplo 258 2-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol 258 (compuesto de referencia)

A un vial de microondas se añadió 8-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 (0,300 g, 0,000650 moles) y acetato de potasio (0,1915 g, 0,001951 moles) en acetonitrilo (1 ml, 0,02 moles) y agua (2 ml, 0,1 moles). La reacción se desgasificó y se purgó de forma minuciosa con N₂ durante 5 minutos. Se añadió una solución de 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,2724 g, 0,0008455 moles) en acetonitrilo (1 ml, 0,02 moles), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07515 g, 6,504 E-5 moles;) y el vial se selló inmediatamente. La reacción se calentó hasta 140 °C durante 20 minutos en el microondas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se filtró a través de celite. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno (7 ml, 0,1 moles) y cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 0,38 ml, 0,001517 moles) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 1 hora.

La mezcla se concentró y se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 258 (156,6 mg) como un sólido. EM (ESI+) 493,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,89 - 7,83 (m, 1 H), 7,76 - 7,65 (m, 1 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 1,5, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,6, 1 H), 4,89 (t, J = 5,3, 1 H), 4,33 (t, J = 4,8, 2 H), 4,15 (t, J = 5,6, 2 H), 3,76 (q, J = 5,5, 2 H), 3,41 (t, J = 4,9, 2 H)

Ejemplo 259 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonil-azetidin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 259 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 395, sal de clorhidrato de 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y cloruro de metanosulfonilo se hicieron reaccionar. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de sílice sin tratamiento acuoso alguno para dar 259 aislado como un sólido de color blanco (67 mg, 84 %). CL - EM: R_T = 10,97 min, [M + H]⁺ = 446. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,36 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 0,68 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 8,24, 1,88 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 1,85 Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,42 - 4,36 (2 H, m), 4,30 - 4,22 (2 H, m), 4,10 - 4,03 (2 H, m), 3,83 - 3,73 (1 H, m), 3,43 - 3,37 (2 H, m), 2,90 (3 H, s), 1,61 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

Ejemplo 260 (3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 260 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y N-metilpirrolidin-3-amina para dar 260. EM: (ESI+) = 396,1

Ejemplo 261 [1,4]Diazepan-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 261 (compuesto de referencia)

5 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 1,4-diazepano para dar 261. EM: (ESI+) = 382,1

Ejemplo 262 Piperazin-1-il-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 262 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y piperazina para dar 262. EM: (ESI+) = 382,1

Ejemplo 263 Ácido 1-[8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil]-piperidina-3-carboxílico 263 (compuesto de referencia)

15 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y ácido piperidina-3-carboxílico para dar 263. EM: (ESI+) = 396,1

Ejemplo 264 (3-Metil-piperazin-1-il)-[8-(1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-metanona 264 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2-metilpiperazina para dar 264. EM: (ESI+) = 396,1

25 Ejemplo 265 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 265 (compuesto de referencia)

30 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 2-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 265 (0,058 g, 25 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (d, J = 2,2, 1 H), 8,28 (d, J = 8,0, 1 H), 8,19 (t, J = 7,9, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,5, 2,3, 1 H), 7,82 (t, J = 17,9, 1 H), 7,23 (d, J = 8,5, 1 H), 5,93 (dt, J = 13,2, 6,7, 1 H), 4,45 (t, J = 4,9, 2 H), 3,50 (t, J = 4,8, 2 H), 1,57 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 458,1 (M + H)

35 Ejemplo 266 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(4-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 266 (compuesto de referencia)

40 Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 4-metoxipiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 266 (0,045 g, 28 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,1, 1 H), 8,50 (d, J = 6,0, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,2, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4, 1 H), 6,93 (d, J = 5,7, 1 H), 5,84 (dt, J = 13,3, 6,6, 1 H), 4,46 (t, J = 5,0, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,45 (t, J = 5,0, 2 H), 1,59 (d, J = 6,7, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 420,1 (M + H)

Ejemplo 267 (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 267 (compuesto de referencia)

45 A un vial de microondas se añadió (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,100 gramos, 0,243 mmol) en carbonato de sodio 2 M (0,500 ml) y ACN (0,636 ml) y a continuación se añadió 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)etil)morfolina (0,292 mmol). Esta solución se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la solución durante varios minutos. Por último, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) de paladio y el vial se tapó herméticamente. La mezcla de reacción a continuación se calentó con vaporización instantánea en un microondas de Biotage a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, a continuación solución salina y se secó (Na₂SO₄) antes de la concentración para dar un sólido. El material en bruto se purificó por RP - HPLC preparativa para dar 267. EM: (ESI+) = 495,1

55 Ejemplo 268 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 268 (compuesto de referencia)

60 Siguiendo el Ejemplo 267, (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se hicieron reaccionar para dar 268. EM: (ESI+) = 413,1

Ejemplo 269 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 269 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 267, (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina se hicieron reaccionar para dar 269. EM: (ESI+) = 512,2

- 5 Ejemplo 270 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 270 (compuesto de referencia)

Seguendo el Ejemplo 267, (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina para dar 270. EM: (ESI+) = 509,2

- 10 Ejemplo 271 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 271 (compuesto de referencia)

- 15 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 2-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridina (282 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 271 (270 mg, rendimiento: 46 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,30 - 8,26 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,92 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,29 - 7,18 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,16 (s, 2 H). ESI - EM: m / z = 490 [M + H⁺]
- 20

- 25 Ejemplo 272 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}- 2-metil-butan-2-ol 272 (compuesto de referencia)

- Seguendo los procedimientos para 246, 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2-metil-but-3-in-2-ol se preparó (Rendimiento: 69 %. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1 H), 7,93 - 7,877 (m, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,30 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,12 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 1,21 (s, 6 H). ESI - EM: (m / z) = 465 [M + H⁺] a partir de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno y 2-metilbut-3-in-2-ol, y se hidrogenó para dar 272 Rendimiento: 37 %. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,39 - 7,34 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,06 - 7,03 (m, 2 H), 4,22 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,68 - 2,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,64 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H). CL - EM (ESI): m / z = 469[M + H⁺]
- 30
- 35

Ejemplo 273 (5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina 273 (compuesto de referencia)

- 40 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), (2-Morfolin-4-il-etil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina (400 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 273 (97,5 mg, rendimiento: 17 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,61 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 2 H), 7,67 - 7,67 (m, 2 H), 7,37 - 7,35 (m, 2 H), 7,16 (s, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,28 (s, 6 H), 3,32 (s, 4 H), 3,11 (s, 4 H). ESI - EM: m / z = 588 [M + H⁺]
- 45

- 50 Ejemplo 274 (5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-metanosulfonil-etil)-amina 274 (compuesto de referencia)

- 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), a partir del procedimiento para 249, 2-Metano-sulfoniletilamina (147, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 274 (23,7 mg, rendimiento: 4,1 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,77 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,04 - 8,00 (m, 2 H), 7,84 - 7,77 (m, 2 H), 7,29 (s, 2 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,88 - 3,81 (m, 2 H), 3,50 - 3,47 (m, 2 H), 3,23 - 3,21 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 581 [M + H⁺]
- 55
- 60

Ejemplo 275 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2-metoxi-etil)-amina 275 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), 2-Metoxi-etilamina (147 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 2,5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 110 mg de 275 (rendimiento = 34 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 4 H), 6,30 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,62 - 4,58 (m, 1 H), 4,25 - 4,24 (m, 2 H), 3,60 - 3,58 (m, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,13 - 3,10 (m, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 456 [M + H]⁺

Ejemplo 276 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-isopropil-amina 276 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), isopropilamina (80 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 80 mg de 276 (rendimiento = 25 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ: 8,01 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,18 - 7,15 (m, 1 H), 7,09 - 6,99 (m, 3 H), 6,13 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,19 - 4,14 (m, 2 H), 3,96 - 3,80 (m, 2 H), 3,45 - 3,41 (m, 1 H), 3,06 - 3,04 (m, 2 H), 3,18 - 3,12 (m, 6 H). CL - EM (ESI): m / z = 439 [M + H]⁺

Ejemplo 277 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 277 (compuesto de referencia)

(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (57 mg, 0,138 mmol), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (67 mg, 0,208 mmol), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,0138 mmol), 1,5 ml de acetato de potasio 1 M en agua, y 1,5 ml de acetonitrilo se combinaron en un vial de microondas y se colocaron en el microondas de CEM durante 20 minutos a 140 °C. Compleción de la reacción por CL - EM. Se diluyó la reacción con HCl 2 M y se extrajo el producto con acetato de etilo. Parte del grupo de THP cayó durante el tratamiento. El producto intermedio final se encontraba en la capa de acetato de etilo, que se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó de forma ultrarrápida con 0 a 10 % de MeOH en diclorometano y de nuevo se concentró a vacío. El producto intermedio de THP se desprotegió con HCl 1 M en dioxano (5 ml a lo largo de 72 horas). Compleción de la desprotección por CL - EM. Se concentró a vacío y se purificó por HPLC para dar 277 (3,8 mg, 6 % de rendimiento, M + 1 443,1)

Ejemplo 278 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Amino-4-metil-pirimidin-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 278 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (52,2 mg, 0,127 mmol) y 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (35,8 mg, 0,152 mmol) se hicieron reaccionar para dar 278 (0,6 mg, 1 % de rendimiento M + 1 440,1)

Ejemplo 279 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(6-Amino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 279 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (52,5 mg, 0,128 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (33,7 mg, 0,153 mmol) se hicieron reaccionar para dar 279 (7,2 mg, 13 % de rendimiento, M + 1 425,1).

Ejemplo 280 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(4-Metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 280 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (52,3 mg, 0,127 mmol) y ácido 4-metilpiridin-3-ilborónico (21,0 mg, 0,153 mmol) se hicieron reaccionar para dar 280 (4,3 mg, 8 % de rendimiento, M + 1 424,1).

Ejemplo 281 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Amino-pirimidin-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 281 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (53,4 mg, 0,130 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (34,4 mg, 0,156 mmol) se hicieron reaccionar para dar 281 (6,6 mg, 12 % de rendimiento, M + 1 426,1)

Ejemplo 282 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(6-Metilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 282 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (52,9 mg, 0,129 mmol) y metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il)carbamato de terc-butilo (51,6 mg, 0,154 mmol) se hicieron reaccionar para dar 282, se purificaron por HPLC (1,4 mg, 2,5 % de rendimiento, M + 1 439,1).

Ejemplo 283 9-(2-Etoxi-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 283 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 2-etoxipiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 283 (0,045 g, 27 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 2,2$, 1 H), 8,15 (dd, $J = 4,9$, 1,8, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,65 (dd, $J = 7,3$, 1,8, 1 H), 7,55 (dt, $J = 11,2$, 5,6, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,4$, 1 H), 7,02 - 6,93 (m, 1 H), 5,84 (dt, $J = 13,2$, 6,6, 1 H), 4,55 - 4,39 (m, 4 H), 3,45 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,59 (d, $J = 6,6$, 6 H), 1,38 (t, $J = 7,0$, 3 H). EM (ESI(+)): m/z 434,1 (M + H)

Ejemplo 284 [2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-isoxazol-3-il-amina 284 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 119, 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído y 3-amino-isoxazol se hicieron reaccionar. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 20 % de EtOAc en DCM) dio 284 como un sólido de color blanco (154 mg, 52 %). CL - EM: $R_T = 10,79$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 409$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,33 (1 H, d, $J = 8,10$ Hz), 8,04 (1 H, d, $J = 1,68$ Hz), 7,90 (1 H, s), 7,16 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 7,06 (1 H, s), 5,93 - 5,84 (1 H, m), 5,85 - 5,83 (1 H, m), 4,42 (2 H, s), 4,38 (2 H, t, $J = 5,02$ Hz), 3,42 - 3,36 (2 H, m), 1,60 (6 H, d, $J = 6,62$ Hz). 1 Protón intercambiable no visto.

Ejemplo 285 2-([2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-amino)-etanol 285 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 212, 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído y etanolamina se hicieron reaccionar para dar 285 aislado como un sólido de color amarillo pálido (131 mg, 47 %). CL - EM: $R_T = 6,85$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 386$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,31 (1 H, d, $J = 8,11$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,12 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 7,02 (1 H, s), 5,93 - 5,82 (1 H, m), 4,37 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 3,81 (2 H, s), 3,66 (2 H, t, $J = 5,12$ Hz), 3,38 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 2,81 (2 H, t, $J = 5,11$ Hz), 1,60 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz). 2 Protones intercambiables no vistos.

Ejemplo 286 1-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etano-1,2-diol 286 (compuesto de referencia)

Una solución de 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-vinil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,28 mmol) en acetona, THF y agua (15 ml, 1 : 1 : 1) se trató con N-metilmorfolina-N-óxido (299 mg, 2,56 mmol) a continuación osmiato de potasio dihidratado (14 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió sulfato de sodio sólido y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 286 como un sólido incoloro (222 mg, 46 %). CL - EM: 373,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,82 (dt, $J = 13,3$, 6,5 Hz, 1 H), 5,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,70 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,54 (dd, $J = 10,4$, 5,6 Hz, 1 H), 4,36 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,53 - 3,35 (m, 4 H), 1,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

Ejemplo 287 2-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 287 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C: 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. De forma subsiguiente al acoplamiento de Suzuki, la desprotección del tetrahidropiraniol éter se logró mediante la adición de HCl 2 N a la mezcla de reacción en bruto. La purificación por HPLC de fase inversa dio 287 como un sólido incoloro (53 mg). CL - EM: 437,1.

Ejemplo 288 2-{4-[2-(2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-isobutiramida 288 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 240, ácido 2-Metil-2-(4-[2-(2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il)-propiónico se hizo reaccionar con cloruro de amonio para dar 288. EM (ESI+) 504,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1 H), 8,3 - 8,25 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,51 (dd, $J = 8,3$, 1,5, 1 H), 7,40 (d, $J = 1,4$, 1 H), 7,16 (a, 1 H), 6,77 (a, 1 H), 5,86 (q, $J = 8,7$, 2 H), 4,40 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,47 (t, $J = 4,9$, 2 H), 1,74 (s, 6 H)

Ejemplo 289 ciclopentil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 289 (compuesto de referencia)

5 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2-(ciclopentilamino)etanol para dar 289. EM: (ESI+) = 425,1

Ejemplo 290 (3-hidroxi-propil)-isopropil-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 290 (compuesto de referencia)

10 Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 3-(isopropilamino)propan-1-ol para dar 290. EM: (ESI+) = 413,1

Ejemplo 291 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 291 (compuesto de referencia)

15 Siguiendo el Ejemplo 267, (2-hidroxi-etil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol para dar 291. EM: (ESI+) = 428,1

20 Ejemplo 292 1-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-etanol 292 (compuesto de referencia)

25 A una solución de 1-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-etanol (0,2357 g, 0,0005976 moles) en etanol (2,5 ml, 0,043 moles) se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,02713 g, 0,0007172 moles). La reacción se agitó a TA durante 5 horas. La reacción se interrumpió con HCl 2 N y se diluyó con agua. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 292 (74,8 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI+) 397,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,2, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,1, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 5,85 (q, J = 8,7, 2 H), 5,19 (d, J = 4,4, 1 H), 4,79 - 4,63 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 5,0, 2 H), 3,45 (t, J = 5,0, 2 H), 1,34 (d, J = 6,4, 3 H)

Ejemplo 293 1-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-propan-2-ol 293 (compuesto de referencia)

35 Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,1 mmol), 2-Trimetil-silanilo-xi-propilamina (211 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 125 °C durante 7 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc / hexanos = 2 : 1) para dar 110 mg de 293 (rendimiento = 34 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,06 - 6,98 (m, 4 H), 6,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,54 - 4,50 (m, 1 H), 4,17 - 4,15 (m, 2 H), 3,98 - 3,94 (m, 1 H), 3,44 - 3,40 (m, 1 H), 3,15 - 3,00 (m, 3 H), 1,21 - 1,17 (m, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 456 [M + H]⁺

45 Ejemplo 294 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 294 (compuesto de referencia)

50 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno, a partir del procedimiento para 249, (470 mg, 1,0 mmol), Pirrolidina (85 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 294 (31,3 mg, rendimiento: 5,9 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,81 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 7,97 (m, 1 H), 7,78 - 7,77 (m, 1 H), 7,76 - 7,78 (m, 2 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 2,07 (s, 4 H). ESI - EM: m / z = 529 [M + H]⁺

Ejemplo 295 5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-ol 295 (compuesto de referencia)

60 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 5-(4,4,5-Trimetil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ol (268 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 295 (34,7 mg, rendimiento: 7,1 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,98 - 7,92 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,67 (d,

$J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,49 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,14 (s, 2 H), ESI - EM: $m/z = 475$ [M + H⁺]

Ejemplo 296 N'-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina 296 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), a partir del procedimiento para 249, 2-(N,N-Dimetil)-etilamina (90 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 296 (69 mg, rendimiento: 13 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,50 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 2 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 2,75 (s, 6 H). ESI - EM: $m/z = 546$ [M + H⁺]

Ejemplo 297 oxetan-3-ilamida del ácido 2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 297 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General D, ácido 2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-8-carboxílico se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-aminooxetano para dar 297 como un sólido incoloro después de HPLC de fase inversa (146 mg). CL - EM: 496,1

Ejemplo 298 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 298 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (53,4 mg, 0,130 mmol) y ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (21,3 mg, 0,156 mmol) se hicieron reaccionar para dar 298 (9,2 mg, 17 % de rendimiento, M + 1 424,1)

Ejemplo 299 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-(2-Metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 299 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (52,2 mg, 0,127 mmol) y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (23,3 mg, 0,152 mmol) se hicieron reaccionar para dar 299 (4,0 mg, 7 % de rendimiento, M + 1 440,1).

Ejemplo 300 ((S)-1-hidroxi-3-metil-butir)-amida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 300 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 216, a una solución bien agitada de ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y (S)-3-amino-5-metilhexan-1-ol para dar 300. EM: (ESI⁺) = 413,1

Ejemplo 301 9-(1-Bencenosulfonil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 301 (compuesto de referencia)

9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y 1-(fenilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio para dar 301 (39 % de rendimiento). CL / EM (ESI⁺): m/z 519 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,1$, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 7,6$, 2 H), 7,81 (t, $J = 7,5$, 1 H), 7,75 - 7,60 (m, 3 H), 7,12 (d, $J = 8,4$, 1 H), 5,82 (dt, $J = 13,0$, 6,6, 1 H), 4,39 (t, $J = 4,8$, 2 H), 3,46 (t, $J = 4,9$, 2 H), 1,59 (d, $J = 6,6$, 6 H)

Ejemplo 302 2-{4-[2-(2-Piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 302 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C: 8-Bromo-2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo. El éster en bruto se redujo con hidruro de aluminio y litio tal como se describe para el 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol. El producto se purificó por HPLC para dar 302 como un sólido incoloro (32 mg). CL - EM: 472,1.

Ejemplo 303 2-(4-{2-[2-(1-Metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol 303 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C: 8-Bromo-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo. El éster en bruto se redujo con hidruro de aluminio y litio tal como se describe para el 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol. El producto se purificó por HPLC para dar 303 como un sólido incoloro (27 mg). CL - EM: 478,2.

Ejemplo 304 2-(1-Isopropil-1H-imidazol-2-il)-9-(2-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 304 (compuesto de referencia)

A una solución de 9-Cloro-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (63 mg, 0,18 mmol), acetato de potasio (60,2 mg, 0,613 mmol), ácido 2-metilpiridina-3-borónico, (32,2 mg, 0,235 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,024 mmol) en Acetonitrilo (2 ml, 30 mmol) y agua (2 ml, 100 mmol) se desgasificó. La reacción se calentó en el microondas a 140 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió hasta TA, a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 304. EM: (ESI+) = 403,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 - 8,47 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,82 (dt, J = 13,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,43 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 305 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 305 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 305 (0,027 g, 17 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 2,3, 1 H), 8,48 (d, J = 2,0, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,6, 2,5, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4, 1 H), 6,96 (d, J = 8,6, 1 H), 5,77 (dt, J = 13,3, 6,8, 1 H), 4,42 (t, J = 4,9, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,48 (t, J = 4,8, 2 H), 1,57 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 420,1 (M + H)

Ejemplo 306 9-(2-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 306 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 306. EM (ESI(+)): m / z 408,1 (M + H).

Ejemplo 307 2-[[2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metil-amida} 8-metilamida del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico 307 (compuesto de referencia)

Una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (25 g, 0,077 moles) en 200 ml de SOCl₂ se calentó a 80 °C durante 3 h. La concentración dio el cloruro de ácido en bruto. Una suspensión del cloruro de ácido en bruto (ca. 0,077 moles) de lo anterior en 1000 ml de THF a 0 °C se trató con una solución de éster metílico del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (15,7 g, 1,1 eq) / piridina (30 ml) en 100 ml de THF. La mezcla se dejó alcanzar TA durante la noche. La solución de reacción se concentró para dar 1 / 2 de volumen, se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y Et₂O. La torta del filtro se secó para dar un peso constante a vacío para dar 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoato de metilo (32,9 g, rendimiento 87 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 494 [M + 1]⁺

A una solución de 3-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoato de metilo (32 g, 65 mmol) y Cs₂CO₃ (42,4 g, 130 mmol) en DMF (500 ml) se añadió CH₃I (12 ml, 195 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. A continuación esta se concentró para retirar el DMF, y se añadió agua a la mezcla. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoato de metilo (31 g, 94 %) RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,07 - 7,08 (m, 6 H, ArH), 6,81 (s, 1 H, =CH), 4,22 (t, J = 5,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,94 (s, 3 H, OCH₃), 3,40 (s, 3 H, NCH₃), 3,01 (t, J = 5,2 Hz, 2 H, CH₂)

A una suspensión de 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoato de metilo (31 g, 61 mmol) en THF (200 ml) y H₂O (100 ml) se añadió LiOH·H₂O (6,42 g, 153 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. A continuación esta se acidificó con HCl 2 N hasta pH 2 - 3, y se concentró para retirar la mayor parte del disolvente. El precipitado resultante se lavó con agua, se secó para dar el ácido carboxílico, ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoico (27,3 g, 91 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 494 [M + 1]⁺

A una mezcla de 1-metil-piperazina (1,22 g, 12,18 mmol), DIPEA (3 ml), HATU (2,78 g, 7,31 mmol) en THF (60 ml) se añadió ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoico (3,0 g, 6,09 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (3,3 g,

rendimiento 94 %) RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,74 - 7,21 (m, 6 H, ArH), 6,67 (s, 1 H, =CH), 4,18 (t, J = 4,4 Hz, 2 H, CH_2), 3,31 - 2,12 (m, 16 H, CH_3 , CH_2)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 0,87 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0,0435 mmol), Xantphos (50 mg, 0,087 mmol), MeNH_2HCl (88 mg, 1,30 mmol) y Na_2CO_3 (277 mg, 2,61 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM / MeOH = 40 : 1 - 20 : 1 como un disolvente en elución) para dar 307 (148,6 mg, rendimiento 31 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,60 - 6,94 (m, 7 H, NH, ArH), 6,23 (s, 1 H, =CH), 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2 H, CH_2), 3,79 - 2,09 (m, 19 H, CH_3 , CH_2). CL - EM: (ESI, m/z) = 553 $[\text{M} + 1]^+$

Ejemplo 308 2-[(2-cloro-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil)-metil-amida]8-[(2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico] 308 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 0,87 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0,0435 mmol), Xantphos (50 mg, 0,087 mmol), $\text{MeSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{HCl}$ (207 mg, 1,30 mmol) y Na_2CO_3 (277 mg, 2,61 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. La mezcla se filtró, se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM / MeOH = 40 : 1 - 20 : 1 como un disolvente en elución) para dar 308 (289,2 mg, rendimiento 52 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,60 - 6,97 (m, 8 H, ArH), 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2 H, CH_2), 4,01 - 2,17 (m, 23 H, CH_3 , CH_2). CL - EM: (ESI, m/z) = 645 $[\text{M} + 1]^+$

Ejemplo 309 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 309 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,1 mmol), 1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazina (175 mg, 1,44 mmol), X-phos (70 mg, 0,144 mmol), terc-butóxido (140 mg, 1,44 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min y a continuación se agitó a 125 °C durante 9 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 110 mg de 309 (rendimiento = 28 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,08 (s, 1 H), 7,57 - 7,51 (m, 1 H), 7,16 - 7,06 (m, 4 H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,25 - 4,23 (m, 2 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 3,12 - 3,02 (m, 4 H), 2,80 - 2,77 (m, 4 H). CL - EM (ESI): m/z = 549 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 310 9-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 310 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22,4 mg, 0,1 mmol), 2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano (120 mg, 1,2 mmol), X-phos (47 mg, 0,10 mmol), terc-butóxido (200 mg, 2,0 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min y a continuación se agitó a 120 °C durante 6 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 310. (61,4 mg, rendimiento = 13 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,27 (s, 1 H), 7,89 - 7,88 (m, 1 H), 7,72 - 7,99 (m, 1 H), 7,41 - 7,39 (m, 1 H), 7,28 - 7,16 (m, 2 H), 6,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,46 - 3,41 (m, 6 H), 2,74 (s, 2 H), 1,06 (t, J = 6,8 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 479 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 311 1-(5-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etanona 311 (compuesto de referencia)

El compuesto 310 (479 mg, 1,0 mmol), cloruro de acetilo (100 mg, 1,2 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol) se disolvió en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La CL - EM indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por pre-HPLC para dar 311 (78,1 mg, rendimiento: 15 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,27 (s, 1 H), 7,91 - 7,90 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,23 - 7,20 (m, 2 H), 6,48 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 3,53 - 3,32 (m, 4 H), 3,19 (s, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,23 (s, 2 H). ESI - EM: m/z = 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 312 1-((2R,6S)-4-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-etanona 312 (compuesto de referencia)

A una mezcla de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (84 mg, 0,6 mmol) en DMF (5 ml) se añadió anhídrido acético (0,3 ml) a -15 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron 30 ml de agua. El sólido se recogió para dar 100 mg de 312. Rendimiento = 62 %. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,03 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,19 - 7,00 (m, 4 H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,19 (t,

$J = 4,4$ Hz, 2 H), 3,66 - 3,65 (m, 2 H), 3,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 0,93 - 2,89 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,03 (s, 2 H), 1,29 - 1,24 (m, 6 H). ESI - EM: $m/z = 537$ [M + H]⁺

Ejemplo 313 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 313 (compuesto de referencia)

A una mezcla de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,2 mmol), carbonato de cesio (131 mg, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió CH_3I (0,025 ml, 0,4 mmol) a -15°C . La mezcla se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante aproximadamente 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron 30 ml de agua. El sólido se recogió para dar 70 mg de 313. Rendimiento = 60 %. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,11 - 6,97 (m, 4 H), 6,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,18 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,85 (d, $J = 13,6$ Hz, 2 H), 3,08 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,26 - 2,19 (m, 4 H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H). ESI - EM: $m/z = 509$ [M + H]⁺

Ejemplo 314 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-4-etil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 314 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol), 1-Bromo-2-fluoro-etano (65 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (200 mg, 0,6 mmol) en N,N-Dimetil-formamida (2 ml) se agitó a 120°C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se purificó por pre-TLC (Hexanos / EtOAc = 1 : 1) para dar 314 (rendimiento = 56 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 1 H), 7,11 - 6,97 (m, 4 H), 6,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,18 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,86 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 3,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,96 (q, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 2 H), 2,64 - 2,51 (m, 4 H), 1,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H), 0,88 - 0,81 (m, 3 H). ESI - EM: $m/z = 523$ [M + H]⁺

Ejemplo 315 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-4-(2-fluoro-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 315 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol), 1-Bromo-2-fluoro-etano (65 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (200 mg, 0,6 mmol) en N,N-Dimetil-formamida (2 ml) se agitó a 120°C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se purificó por pre-TLC (Hexanos / EtOAc = 1 : 1) para dar 315 (rendimiento: 28 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,23 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,10 - 6,93 (m, 4 H), 6,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,18 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,85 - 3,82 (m, 2 H), 3,07 - 2,94 (m, 4 H), 2,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,55 - 2,49 (m, 2 H), 1,22 - 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H). CL - EM (ESI): $m/z = 541$ [M + H]⁺

Ejemplo 316 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona 316 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (164 mg, 1,44 mmol), $^i\text{BuONa}$ (47 mg, 0,48 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (49 mg, 0,3 mmol) y 2,8,9-tributil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (99 mg, 0,29 mmol), en dioxano (2 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min y a continuación se agitó a 120°C durante 1 h bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró por celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc) para dar 220 mg de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno. (Rendimiento: 62 %) RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,94 - 7,88 (m, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 1 H), 7,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,20 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 3,99 (q, $J = 2,4$, 12,8 Hz, 2 H), 3,12 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,87 - 2,82 (m, 2 H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H). CL - EM (ESI): $m/z = 495$ [M + H]⁺

Una mezcla de 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (84 mg, 0,6 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a -15°C durante 10 min y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético gota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante aproximadamente 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron 30 ml de agua. El sólido se recogió para conseguir 142 mg de 316. (pureza de HPLC: 95 %) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 38,04 (s, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 1 H), 7,19 - 7,00 (m, 4 H), 6,50 (m, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,23 - 3,88 (m, 5 H), 3,07 - 2,89 (m, 4 H), 1,36 - 1,31 (m, 6 H). CL - EM (ESI): $m/z = 591$ [M + H]⁺

Ejemplo 318 (R)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-propan-1-ona 318 (compuesto de referencia)

A una suspensión de sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) en THF (3 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) y ácido D-(-)-láctico (41 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas y a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada

de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 5 % de MeOH en DCM) para dar un sólido de color crema que se liofilizó a partir de metanol y agua para dar 318 como un sólido de color blanco (59 mg, 32 %). CL - EM: $R_T = 4,44$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 440$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 8,30 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,18 (1 H, ddd, $J = 8,24, 4,14, 1,84$ Hz), 7,01 (1 H, s), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 5,04 (1 H, s), 4,65 - 4,55 (1 H, m), 4,35 - 4,29 (2 H, m), 4,28 - 4,17 (2 H, m), 4,11 (1 H, dd, $J = 13,38, 6,69$ Hz), 3,86 - 3,75 (2 H, m), 3,42 - 3,36 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,16 (3 H, d, $J = 6,70$ Hz)

Ejemplo 319 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida 319 (compuesto de referencia)

A una suspensión de sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) en THF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (174 mg, 1,26 mmol) y 2-bromoacetamida (63 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Las sustancias volátiles se evaporaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 5 % de MeOH en DCM) para dar 319 aislado como un sólido de color crema después de la liofilización a partir de metanol y agua (40 mg, 22 %). CL - EM: $R_T = 3,03$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 425$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 8,26 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,20 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,83$ Hz), 7,08 (1 H, s), 7,00 (2 H, d, $J = 1,87$ Hz), 5,83 - 5,73 (1 H, m), 4,34 - 4,28 (2 H, m), 3,69 - 3,62 (2 H, m), 3,63 - 3,52 (1 H, m), 3,41 - 3,35 (2 H, m), 3,21 - 3,14 (2 H, m), 2,99 (2 H, s), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz)

Ejemplo 320 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 320 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) en IMS (alcoholes metilados industriales, 3 ml) se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,47 mmol) y metil vinil sulfona (0,09 ml, 1,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 5 % de MeOH en DCM). La liofilización a partir de metanol y agua dio 320 como un sólido de color amarillo pálido (135 mg, 68 %). CL - EM: $R_T = 3,10$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 474$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 8,35 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,11 (1 H, s), 7,29 (1 H, d, $J = 8,27$ Hz), 7,20 (1 H, s), 5,85 - 5,76 (1 H, m), 4,41 - 4,35 (3 H, m), 4,14 (3 H, d, $J = 59,98$ Hz), 3,68 (2 H, s), 3,53 - 3,41 (3 H, m), 3,13 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz). 2 Protones ocultos por pico de agua

Ejemplo 321 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(propano-2-sulfonil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 321 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 395, base libre de 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235, diisopropiletamina y cloruro de isopropilsulfonilo se hicieron reaccionar. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de sílice sin tratamiento acuoso alguno para dar 321 aislado como un sólido (57 mg, 25 %). CL - EM: $R_T = 12,20$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 474$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,39 (1 H, d, $J = 8,20$ Hz), 7,93 (1 H, s), 7,21 (1 H, dd, $J = 8,21, 1,89$ Hz), 7,06 (1 H, d, $J = 1,84$ Hz), 5,96 - 5,88 (1 H, m), 4,42 (2 H, t, $J = 5,00$ Hz), 4,29 (2 H, t, $J = 8,23$ Hz), 4,15 (2 H, t, $J = 7,30$ Hz), 3,84 - 3,78 (1 H, m), 3,43 (2 H, t, $J = 5,03$ Hz), 3,16 (1 H, t, $J = 6,84$ Hz), 1,64 (6 H, d, $J = 6,62$ Hz), 1,40 (6 H, d, $J = 6,84$ Hz)

Ejemplo 322 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-etanol 322 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 376, 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con MeOH como el disolvente y la mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C. El producto en bruto se trituró con dietil éter para dar 322 como un sólido de color amarillo (92 mg, cuant.) CL - EM: $R_T = 3,03$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 412$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO-d_6): 10,65 (1 H, s), 8,34 - 8,25 (1 H, m), 8,06 (1 H, s), 7,27 - 7,20 (1 H, m), 7,15 (1 H, dd, $J = 14,90, 1,71$ Hz), 5,80 - 5,71 (1 H, m), 4,41 - 4,21 (5 H, m), 4,20 - 4,08 (1 H, m), 3,67 - 3,56 (2 H, m), 3,45 - 3,30 (2 H, m), 3,26 (1 H, dd, $J = 10,12, 5,06$ Hz), 1,51 - 1,46 (6 H, m). 2 Protones ocultos por pico de agua y 1 intercambiable no observado

Ejemplo 323 (S)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ona 323 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 318, base libre de 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y ácido L-(+)-láctico se hicieron reaccionar para dar 323 aislado como un sólido de color blanco apagado después de la liofilización (42 mg, 29 %). CL - EM: $R_T = 10,71$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 440$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,40 - 8,33 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,10 (1 H, t, $J = 6,16$ Hz), 6,99 (1 H, d, $J = 8,83$ Hz), 5,91 - 5,83 (1 H, m), 4,62 - 4,36 (5 H, m), 4,21 (3 H, m), 4,18 - 4,08 (1 H, m), 3,93 - 3,84 (1 H, m), 3,40 (2 H, t, $J = 5,01$ Hz), 1,61 (6 H, d, $J = 6,62$ Hz), 1,34 (3 H, d, $J = 6,57$ Hz)

Ejemplo 324 N-(2-Hidroxi-etil)-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-isobutiramida 324 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 453, ácido 2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propiónico se hizo reaccionar con etanolamina para dar 324. EM (ESI+) 548,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1 H), 8,30 - 8,25 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,3, 1,5$, 1 H), 7,41 (d, $J = 1,5, 1$ H), 7,20 (t, $J = 5,4, 1$ H), 5,86 (q, $J = 8,7, 2$ H), 4,59 (t, $J = 5,4, 1$ H), 4,40 (t, $J = 4,8, 2$ H), 3,47 (t, $J = 4,9, 2$ H), 3,36 (q, $J = 6,0, 2$ H), 3,12 (q, $J = 6,0, 2$ H), 1,75 (s, 6 H)

Ejemplo 325 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 325 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina se hicieron reaccionar para dar 325 (0,106 g, 58 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 2,1, 1$ H), 8,49 (d, $J = 1,8, 1$ H), 7,93 (s, 1 H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 2,4, 1$ H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 2,2, 1$ H), 7,14 (d, $J = 8,3, 1$ H), 6,73 (d, $J = 8,8, 1$ H), 5,8 (dt, $J = 13,3, 6,6, 1$ H), 4,45 (t, $J = 5,0, 2$ H), 3,95 - 3,76 (m, 4 H), 3,68 - 3,52 (m, 4 H), 3,45 (t, $J = 5,0, 2$ H), 1,65 (d, $J = 6,6, 6$ H). EM (ESI+): m/z 475,2 (M + H)

Ejemplo 326 8-[1-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1S-tiofen-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 326 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 1-(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar 326. EM (ESI+) 537,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1 H), 8,32 - 8,26 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 7,46 (dd, $J = 8,3, 1,3, 1$ H), 7,3 (d, $J = 1,2, 1$ H), 5,86 (q, $J = 8,7, 2$ H), 5,25 (p, $J = 7,4, 1$ H), 4,40 (t, $J = 4,9, 2$ H), 3,76 (dd, $J = 13,7, 8,1, 1$ H), 3,60 - 3,39 (m, 4 H), 3,35 - 3,25 (m, 1 H), 2,76 - 2,53 (m, 2 H)

Ejemplo 327 Amida del ácido 2-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 327 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 9-(2-fluoropiridin-3-il)-6,7-dihidrotieno[2,3-d]pirido[3,2-b]oxepin-3-carboxilato de Metilo

9-bromo-6,7-dihidrotieno[2,3-d]pirido[3,2-b]oxepin-3-carboxilato de metilo se acopló con ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar 9-(2-fluoropiridin-3-il)-6,7-dihidrotieno[2,3-d]pirido[3,2-b]oxepin-3-carboxilato de metilo. Rendimiento 61 %. EM (ESI+): 357,1

Etapas 2: Ácido 2-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidrobzooxepino[4,5-d]tiofeno-8-carboxílico

Una mezcla de 120 mg (0,337 mmol) de 9-(2-fluoropiridin-3-il)-6,7-dihidrotieno[2,3-d]pirido[3,2-b]oxepin-3-carboxilato de metilo en 5 ml de ácido acético y 2 ml de cloruro de hidrógeno acuoso 4 N se calentó en un vial sellado a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con 5 ml de agua. El precipitado se recogió y se secó a alto vacío durante 24 horas. Rendimiento 102 mg (54 %). EM (ESI+): 341,1

Etapas 3:

Ácido 2-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidrobzooxepino[4,5-d]tiofeno-8-carboxílico se acopló con cloruro de amonio, y HATU para dar 327. Rendimiento 40 %. EM (ESI+): 340,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) 12,07 (s, 1 H), 8,68 (d, $J = 1,7, 1$ H), 8,16 - 8,03 (m, 2 H), 7,78 (d, $J = 1,7, 1$ H), 7,68 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,43 (t, $J = 8,8, 1$ H), 6,36 (t, $J = 6,7, 1$ H), 4,36 (s, 2 H)

Ejemplo 329 2,2,2-Trifluoro-1-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-etanol 329 (compuesto de referencia)

2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carbonitrilo 136 (0,353 g, 1,05 mmol) se disolvió en DCM (2,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 1,57 ml, 1,57 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar de forma gradual hasta TA con agitación a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción a continuación se vertió en una mezcla que contenía una solución acuosa de sal de Rochelle y Et_2O . La totalidad de la mezcla se agitó de forma enérgica a lo largo de un periodo que se prolongó durante la noche para ayudar al reparto de las fases. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 x con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 354 mg (99 %) del aldehído en bruto, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído.

2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-9-carbaldehído (0,354 g, 1,04 mmol) se disolvió en THF (7 ml) y se trató con (trifluorometil)trimetilsilano (0,154 ml, 1,04 mmol) seguido por TBAF (1 M, 0,02 ml, 0,02 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a vacío y se volvió a disolver en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 25,6 mg (6 % de rendimiento) de 329. CL / EM (ESI+): m / z 411 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4, 1 H), 7,10 (d, J = 8,3, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,80 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 5,21 (d, J = 6,7, 1 H), 4,39 (t, J = 4,9, 2 H), 3,45 (t, J = 4,9, 2 H), 1,55 (d, J = 6,5, 6 H).

Ejemplo 330 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona 330 (compuesto de referencia)

A una solución de 306 (0,275 g, 0,675 mmol) en DME (5 ml) se añadió 10 % de HCl ac. (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a 80 °C durante 18 horas antes del enfriamiento, de la concentración bajo presión reducida y de la dilución con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO₄ y de la concentración bajo presión reducida para dar 50 ml de EtOAc y los sólidos se recogieron por filtración para dar 330 (244 mg, 89 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1 H), 9,00 (t, J = 15,9, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,67 (ddd, J = 16,8, 8,8, 5,2, 2 H), 7,37 (d, J = 5,1, 1 H), 7,08 (d, J = 8,4, 1 H), 6,31 (t, J = 6,7, 1 H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6, 1 H), 4,58 - 4,20 (m, 2 H), 3,46 (t, J = 5,0, 2 H), 1,55 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI+): m / z 406,1 (M + H)

Ejemplo 331 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 331 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (225 mg, 0,547 mmol) y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (174,7 mg, 0,656 mmol) se hicieron reaccionar para dar 331 (20,0 mg, 8 % de rendimiento, M + 1 471,2).

Ejemplo 332 2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-1-ol 332 (compuesto de referencia)

Ácido 2-Metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propiónico (0,250 g, 0,000496 moles) en tetrahidrofurano seco (1,0 ml, 0,012 moles) se enfrió hasta 0 °C. Tetrahidroaluminato de litio (solución 1 M en THF, 1,0 ml, 0,0010 moles), se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con Na₂SO₄ saturado hasta que no se observó más evolución de hidrógeno. Se añadió MgSO₄ y la solución se filtró y se lavó con cantidades abundantes de cloruro de metileno. El disolvente se retiró a vacío y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 332 (35,4 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 491,1.

Ejemplo 333 N2-(2-cloro-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 333 (compuesto de referencia)

A una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 9,13 mmol), DIPEA (3 ml), HATU (2,78 g, 7,31 mmol) en THF (60 ml) se añadió ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoico (3,0 g, 6,09 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío para dar 4-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, rendimiento: 97 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 682 [M + Na]⁺ Una suspensión de 4-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,038 mmol), Xantphos (44 mg, 0,076 mmol), MeNH₂HCl (77 mg, 1,14 mmol) y Na₂CO₃ (242 mg, 2,28 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por pre-TLC (DCM / MeOH = 10 : 1 como un disolvente en elución) para dar 4-(4-cloro-3-(N-metil-8-(metilcarbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, rendimiento: 80 %). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,59 - 7,26 (m, 8 H, ArH, NH), 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,57 - 2,80 (m, 18 H, CH₂, CH₃), 1,47 (s, 9 H, CH₃)

Una solución de HCl en EtOAc (4 M, 20 ml) se añadió lentamente en una solución de 4-(4-cloro-3-(N-metil-8-(metilcarbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 0,61 mmol) en EtOAc (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc, se secaron para dar 333 (250 mg, rendimiento 71 %). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 7,76 - 7,42 (m, 7 H, ArH, NH), 6,90 (s, 1 H, =CH), 4,23 - 2,89 (m, 19 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 539 [M + H]⁺, 561 [M + Na]⁺

Ejemplo 334 N2-(2-cloro-5-(piperazina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonyl)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 334 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 4-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoi)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,038 mmol), Xantphos (44 mg, 0,076 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂HCl (182 mg, 1,14 mmol) y Na₂CO₃ (242 mg, 2,28 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por pre-TLC (DCM : MeOH = 10 : 1 como un disolvente en elución) para dar 4-(4-cloro-3-(N-metil-8-(2-(metil-sulfonil)etilcarbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoi)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, rendimiento 63 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,60 - 7,34 (m, 8 H, ArH, NH), 4,26 - 2,80 (m, 22 H, CH₂, CH₃), 1,48 (s, 9 H, 3CH₃). Una solución de HCl en EtOAc (4 M, 20 ml) se añadió lentamente en una solución de 4-(4-cloro-3-(N-metil-8-(2-(metilsulfonil)etilcarbamoil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)benzoi)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,48 mmol) en EtOAc (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc, se secaron para dar 334 (176,6 mg, rendimiento: 55 %). RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 7,77 - 7,44 (m, 7 H, ArH, NH), 6,93 (s, 1 H, =CH), 4,24 - 3,04 (m, 23 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 631 [M + H]⁺

Ejemplo 335 5-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piridin-2-ilamina 335 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (268 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 335 (179,7 mg, rendimiento: 38 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,92 - 7,87 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,72 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 3,11 (s, 2 H). ESI - EM: m / z = 475 [M + H]⁺

Ejemplo 336 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 336 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridina (262 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 336 (168,7 mg, rendimiento: 36 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,04 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 2 H), 7,76 - 7,71 (m, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 2 H), 7,36 - 7,34 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 474 [M + H]⁺

Ejemplo 337 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 337 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 2-Metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (298 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 337 (120,8 mg, rendimiento: 24 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,92 - 7,81 (m, 1 H), 7,70 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,51 - 7,41 (m, 3 H), 7,24 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 504 [M + H]⁺

Ejemplo 338 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 338 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 4-[4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-morfolina (370 mg, 1,2 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol) y CH₃CN-H₂O (1 : 1,4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 338 (211 mg, rendimiento: 38 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,69 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 - 7,90 (m, 1 H), 7,85 - 7,70 (m, 2 H), 7,52 - 7,41 (m, 2 H), 7,17 (s, 2 H), 3,75 - 3,72 (m, 4 H), 3,13 (s, 6 H), 2,32 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 559 [M + H]⁺

Ejemplo 339 (5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-dimetil-amina 339 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), a partir del procedimiento para 249, Dimetil-amina (98 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 339 (61,4 mg, rendimiento: 12 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,74 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,73 - 7,71 (m, 2 H), 7,42 - 7,40 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,16 - 3,11 (m, 8 H). ESI - EM: m / z = 503 [M + H⁺]

Ejemplo 340 2-(5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-ilamino)-etanol 340 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), a partir del procedimiento para 249, 2-Metanosulfonil-etilamina (147 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 340 (68,9 mg, rendimiento: 14 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 2 H), 7,70 - 7,70 (m, 2 H), 7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,19 (s, 2 H), 6,90 - 6,88 (m, 1 H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,56 - 3,55 (m, 2 H), 3,40 - 3,38 (m, 2 H), 3,15 (s, 2 H). ESI - EM: m / z = 519 [M + H⁺]

Ejemplo 341 (5-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piridin-2-il)-(2-metoxi-etil)-amina 341 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (470 mg, 1,0 mmol), a partir del procedimiento para 249, 2-Metoxi-etilamina (90 mg, 1,2 mmol), DIPEA (340 mg, 3 mmol) y NMP (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 150 °C durante 120 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron por HPLC preparativa para dar 341 (105,5 mg, rendimiento: 20 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,94 - 7,88 (m, 2 H), 7,76 - 7,68 (m, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,21 (s, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,15 (s, 2 H). ESI - EM: m / z = 533 [M + H⁺]

Ejemplo 342 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-piridin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 342 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido piridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 342 (0,120 g, 22 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, J = 1,7, 1 H), 8,72 (d, J = 2,3, 1 H), 8,57 (dd, J = 7,2, 3,7, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,0, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 7,22 (d, J = 8,4, 1 H), 5,79 (dt, J = 13,2, 6,6, 1 H), 4,44 (t, J = 4,9, 2 H), 3,49 (t, J = 4,9, 2 H), 1,57 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 390,1 (M + H)

Ejemplo 343 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 343 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se hicieron reaccionar para dar 343 (0,062 g, 60 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 2,4, 1 H), 8,50 (d, J = 1,8, 1 H), 8,29 (d, J = 2,7, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,4, 1 H), 7,64 (dd, J = 2,6, 2,0, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4, 1 H), 5,82 (dd, J = 13,2, 6,6, 1 H), 4,43 (t, J = 5,0, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 5,0, 2 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 420,1 (M + H)

Ejemplo 344 2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etilamina 344 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-[2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil]-isoidol-1,3-diona para dar ácido N-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-etil]-ftalámico. EM (ESI+) 610,1

A una solución de ácido N-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etil]-ftalámico (0,2000 g, 0,0003281 moles) en etanol (3 ml, 0,05 moles) se añadió hidrazina (0,01133 ml, 0,0003609 moles). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante la noche, se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 344 (13,6 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 462,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 - 8,25 (m, 3 H), 7,99 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,33 (d, J = 1,8, 1 H), 5,87 (q, J = 8,7, 2 H), 4,40 (t, J = 5,0, 2 H), 4,11 (t, J = 6,3, 2 H), 3,47 (t, J = 5,0, 2 H), 2,98 (t, J = 6,3, 2 H)

Ejemplo 345 2-Hidroxi-1-(3-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-il)-propan-1-ona 345 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-carboxílico que se usó sin purificación.

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-carboxílico (2,2 mmol) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de 2 h, el tratamiento acuoso y la concentración de las fases orgánicas dieron la azetidina desprotegida en bruto como un sólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. 8-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno en bruto (190 mg) se disolvió en 3 ml de THF y se trató de forma secuencial con DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol), ácido láctico (0,10 l, 1,3 mmol) y HATU (333 mg, 0,88 mmol). Después de 2 h a TA, el tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo dieron un sólido en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para dar 345 como un sólido incoloro (35 mg, 16 %). CL - EM: 506,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,11 (s, 2 H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,84 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 5,23 - 5,17 (m, 1 H), 4,80 - 4,69 (m, 1 H), 4,60 - 4,50 (m, 1 H), 4,39 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,34 (m, 1 H), 4,22 - 4,12 (m, 2 H), 3,45 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 346 2-{4-[2-(4-Isopropil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 346 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-bromo-2-(4-isopropil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. De forma subsiguiente al acoplamiento de Suzuki, la desprotección del tetrahidropiraniol éter se logró mediante la adición de HCl 2 N a la mezcla de reacción en bruto. La purificación por HPLC de fase inversa dio 346 como un sólido incoloro (112 mg). CL - EM: 491,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,45 - 5,29 (m, 1 H), 4,91 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (q, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,70 (t, J = 11,9 Hz, 6 H)

Ejemplo 347 2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-propan-1-ol 347 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), 1-(trimetilsililoxi)propan-2-amina (211 mg, 1,44 mmol), ^tBuONa (47 mg, 0,48 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,1 mmol) y X-phos (68 mg, 0,144 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 125 °C durante 7 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc) y pre-HPLC para dar 40 mg de 347 (rendimiento: 13 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,49 (q, J = 5,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,12 - 6,99 (m, 4 H), 6,21 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,20 - 3,04 (m, 8 H), 2,28 (s, 1 H), 1,19 - 1,15 (m, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 456 [M + H]⁺

Ejemplo 348 1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperazin-1-il)-etanona 348 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (208 mgx4, 2,0 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (445 mg, 2,4 mmol), Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,20 mmol), X-phos (95 mg, 2,0 mmol), ^t-BuONa (460 mg, 4,0 mmol) y dioxano (4 ml) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por TLC preparativa (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperazina-1-carboxílico (612 mg, rendimiento: 54 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1 H), 7,99 - 7,90 (m, 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,19 (s, 4 H), 4,04 - 4,02 (m, 4 H), 3,44 (m, 1 H), 3,12 (s, 1 H), 1,57 (s, 9 H) ESI - EM: m / z = 567 [M + H]⁺ éster terc-butílico del ácido 4-

{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperazina-1-carboxílico (0,61 g, 1,08 mmol) se disolvió en EtOAc, y EtOAc-HCl se añadió gota a gota en la solución. Y a continuación la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para recoger el sólido. El sólido resultante se lavó mediante DCM (10 ml) para dar 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperazin-1-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno como sal de HCl (420 mg, rendimiento: 77 %). RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz): δ 8,05 (s, 1 H), 7,45 - 7,39 (m, 1 H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 3,19 (s, 4 H), 2,83 (s, 2 H) ESI - EM: m/z = 503 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperazin-1-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió DIPEA (155 mg, 1,2 mmol). Cloruro de acetilo (28 mg, 0,36 mmol) se añadió gota a gota en la solución. Y a continuación la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y a continuación se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío y se purificó por TLC prep. (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar 348 (42,6 mg, rendimiento: 28 %). RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1 H), 7,97 - 7,88 (m, 1 H), 7,78 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,63 (s, 4 H), 3,33 (s, 4 H), 3,11 (s, 2 H), 2,07 (s, 3 H). ESI - EM: m/z = 509 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 349 1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-[1,4]diazepan-1-il)-etanona 349 (compuesto de referencia)

El compuesto 350 (70 mg, 0,14 mmol) se disolvió en THF, se añadió DIPEA (56 mg, 0,56 mmol), y cloruro de acetilo (14 mg, 0,17 mmol) se añadió en la solución. Y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, a continuación se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío y se purificó por TLC (DCM / EtOAc = 4 : 1) para conseguir 349 (51,9 mg, rendimiento: 67 %) RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,30 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,96 - 7,70 (m, 1 H), 7,35 - 7,29 (m, 1 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,20 - 7,16 (m, 1 H), 6,97 (t, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,30 (s, 6 H), 3,10 (s, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,28 (t, J = 6,0 Hz, 1 H). ESI - EM: m/z = 523 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 350 9-[1,4]Diazepan-1-il-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 350 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol), 1,4-diazepano (120 mg, 1,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (210 mg, 0,3 mmol), X-phos (142 mg, 0,3 mmol), $t\text{-BuONa}$ (576 mg, 6 mmol) y dioxano (6 ml) se añadieron a 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N_2 . La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución. El agua se añadió y se extrajo por DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío, y se separaron por columna (DCM / EtOAc = 4 : 1) para conseguir 350 (120 mg, rendimiento: 25 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,04 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,67 - 7,65 (m, 1 H), 7,50 - 7,46 (m, 1 H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,37 - 3,31 (m, 4 H), 2,87 (d, J = 4,4 Hz, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 1,59 (s, 2 H). ESI - EM: m/z = 481 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 351 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 351 (compuesto de referencia)

A una solución del compuesto 316 (100 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de borano / dimetilsulfano (10 moles / l, 2 ml) gota a gota a 0 °C. Después de que se hubiera completado la adición, la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min y a continuación se dejó calentar hasta 50 °C. Después de agitar durante otra hora la mezcla de reacción se interrumpió mediante la adición de 15 ml de metanol y 5 ml de una solución acuosa de HCl 1 M lentamente. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas antes de la concentración para dar el residuo. La mezcla se trató con diclorometano y agua. La capa orgánica se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por pre-TLC (Hexanos / EtOAc = 1 : 1) para dar 60 mg de 351. (Rendimiento: 61 %) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,09 - 6,97 (m, 4 H), 6,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,84 - 3,80 (m, 2 H), 3,27 (q, J = 9,6 Hz, 2 H), 3,07 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,84 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,57 - 2,51 (m, 2 H), 1,22 - 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6 H). CL - EM (ESI): m/z = 577 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 352 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperazin-2-ona 352 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (100 mg, 0,24 mmol), piperazin-2-ona (48 mg, 0,48 mmol), $t\text{-BuONa}$ (47 mg, 0,48 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0,2 mmol) y X-phos (23 mg, 0,048 mmol) en dioxano (2 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min y a continuación se agitó a 115 °C durante 5 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró por celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc) y pre-HPLC para dar 15 mg de 352 (rendimiento: 13 %) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H, ArH), 7,49 - 6,96 (m, 5 H), 6,41 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,19 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,06 (t, J = 4,8 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m/z = 481 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 353 1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-piperidin-1-il)-etanona 353 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (208 mg, 0,5 mmol), 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (170 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,05 mmol), X-phos (14 mg, 0,05 mmol), t-BuONa (115 mg, 1,0 mmol) y dioxano (2,0 ml) se añadió a 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por TLC preparativa (DCM / EtOAc = 10 : 1) para conseguir 353 (115 mg, rendimiento: 44 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 1 H), 7,70 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,14 - 4,03 (m, 4 H), 3,69 - 3,66 (m, 2 H), 3,06 - 3,04 (m, 2 H), 2,64 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 1,88 - 1,78 (m, 2 H), 1,23 - 1,22 (m, 2 H). ESI - EM: m / z = 523 [M + H⁺]

Ejemplo 354 2-Metil-1-{4-[2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-propan-2-ol 354 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-(2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-Metil-1-{4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il}-propan-2-ol para dar 354. EM (ESI⁺) 500,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,3, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,26 (d, J = 1,8, 1 H), 7,23 - 7,19 (m, 2 H), 6,12 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,35 (t, J = 5,0, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,43 (t, J = 5,0, 2 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 355 2-Metil-1-{4-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-imidazol-2-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il}-propan-2-ol 355 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-Bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,430 g, 1,23 mmol;) en N,N-Dimetilformamida (17,2 ml, 222 mmol) se añadió carbonato de cesio (0,805 g, 2,47 mmol;). Después de 45 min. 2-yodo-1,1,1-trifluoro-etano (0,241 ml, 2,47 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C 4 h. La reacción se interrumpió con agua a continuación se extrajo con EtOAc 2 x. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía (EtOAc / Hex) (con elución al 35 %) para dar 8-Bromo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-imidazol-2-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM: (ESI⁺) = 330,1.

8-Bromo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-imidazol-2-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (110,0 mg, 0,2557 mmol) se disolvió en Acetonitrilo (0,534 ml, 10,2 mmol) y con 2,00 M disueltos de carbonato de potasio en agua (0,256 ml). Degas mediante burbujeo de nitrógeno durante 5 min. La reacción se cargó con 2-metil-1-{4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il}propan-2-ol (102 mg, 0,384 mmol) a continuación Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (41,36 mg, 0,03579 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 140 C durante 10 min. La reacción se enfrió hasta TA a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 355. EM: (ESI⁺) = 490,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,74 (q, J = 8,9 Hz, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 356 3-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-4,4-dimetil-oxazolidin-2-ona 356 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 1-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea

Siguiendo el procedimiento en el documento US2008 / 45579, 2008, 2-amino-2-metilpropan-1-ol se acopló con benzoilisotiocianato para dar N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamotioil)benzamida que se hizo reaccionar a continuación con hidróxido de litio para dar 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,09 (s, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 3,44 (s, 2 H), 1,30 (s, 6 H)

Etapas 2: 2-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-ilamino)-2-metilpropan-1-ol

Una mezcla de 0,67 g (5,0 mmol) de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea y 1,60 g (5,00 mmol) de 4,8-dibromo-3,4-dihidro-2Hbenzo[b]oxepin-5-ona en 30 ml de etanol se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo el producto con un 10 % de metanol en diclorometano. Rendimiento 1,38 g (75 %). EM (ESI⁺): 369,3

Etapas 3: 3-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

Trifosgeno (148 mg, 0,500 mmol) se añadió a una mezcla de 185 mg (0,500 mmol) de 2-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-ilamino)-2-metilpropan-1-ol y 0,522 ml (3,00 mmol) de diisopropiltilamina en

7,0 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y 5 % de ácido cítrico acuoso. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Rendimiento 194 mg (98 %). EM (ESI+): 396,3

5 Etapa 4:

3-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol para dar 356. Rendimiento 22 %. EM (ESI+): 455,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, J = 8,3, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,24 (d, J = 1,8, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,32 (d, J = 6,9, 4 H), 4,05 - 4,00 (m, 2 H), 3,25 (t, J = 5,0, 2 H), 1,76 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 357 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidin-1-il}-acetamida 357 (compuesto de referencia)

15 Siguiendo el procedimiento para 319, sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se alquiló con bromoacetamida para dar 357 aislado como un sólido de color blanco (167 mg, 86 %). CL - EM: R_T = 7,55 min, $[M + H]^+$ = 453. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,23 (1 H, d, J = 2,30 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,14 (1 H, dd, J = 8,34, 2,37 Hz), 7,10 (2 H, s), 6,95 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 5,79 - 5,68 (1 H, m), 4,33 - 4,27 (2 H, m), 3,41 - 3,35 (2 H, m), 2,92 - 2,81 (4 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,17 (2 H, dd, J = 12,36, 10,20 Hz), 1,78 (2 H, d, J = 12,48 Hz), 1,73 - 1,61 (2 H, m), 1,53 (6 H, d, J = 6,61 Hz)

Ejemplo 358 (R)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona 358 (compuesto de referencia)

25 Siguiendo el procedimiento para 318, sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar para dar 358 aislado como un sólido de color blanco (90 mg, 45 %). CL - EM: R_T = 11,57 min, $[M + H]^+$ = 468. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,19 (1 H, d, J = 2,28 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,35 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 5,78 - 5,70 (1 H, m), 4,83 (1 H, s), 4,48 (1 H, d, J = 12,45 Hz), 4,42 (1 H, q, J = 6,52 Hz), 4,30 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 4,08 (1 H, s), 3,38 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,09 (1 H, t, J = 13,26 Hz), 2,84 - 2,75 (1 H, m), 2,71 - 2,59 (1 H, m), 1,84 (2 H, d, J = 12,55 Hz), 1,57 - 1,47 (8 H, m), 1,17 (3 H, t, J = 5,38 Hz)

Ejemplo 359 (S)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidín-1-il}-propan-1-ona 359 (compuesto de referencia)

35 Siguiendo el procedimiento para 318, 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y L-lactato de sodio se hicieron reaccionar en DMF para dar 359. CL - EM: R_T = 10,69 min, $[M + H]^+$ = 440. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,36 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,20 - 7,11 (1 H, m), 7,09 - 7,01 (1 H, m), 5,84 - 5,75 (1 H, m), 4,62 - 4,30 (4 H, m), 4,26 - 4,07 (3 H, m), 3,98 - 3,87 (1 H, m), 3,43 - 3,35 (2 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,65 Hz), 1,32 (3 H, dd, J = 10,70, 6,64 Hz). 1 Intercambiable no observado

Ejemplo 360 N2-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 360 (compuesto de referencia)

45 A una mezcla de ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbox-amido)-4-clorobenzoico (2,5 g, 5,07 mmol) en THF (50 ml) se añadió EDCI (1,94 g, 10,14 mmol), HOBt (1,03 g, 7,61 mmol), DIPEA (5 ml) y clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (0,83 g, 7,61 mmol) de forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (con elución mediante hexanos: EtOAc = 1 : 2) para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (1,6 g, rendimiento 58 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 547 $[M + H]^+$

55 Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 0,91 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0,046 mmol), Xantphos (53 mg, 0,091 mmol), MeNH_2HCl (92 mg, 1,37 mmol) y Na_2CO_3 (289 mg, 2,73 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20 : 1 como un disolvente en elución) para dar un sólido de color blanco que se lavó con MeOH y se secó para dar 360 (221,5 mg, rendimiento 46 %). RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,43 (m, 1 H, NH), 7,87 - 7,43 (m, 6 H, ArH), 6,65 (s, 1 H, =CH), 5,52 (d, J = 6,4 Hz, 1 H, OH), 4,48 - 2,75 (m, 15 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 526 $[M + H]^+$

Ejemplo 361 N2-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxipropilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 361 (compuesto de referencia)

65

A la mezcla de ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbox-amido)-4-clorobenzoico (2,5 g, 5,07 mmol) en THF (50 ml) se añadió EDCI (1,94 g, 10,14 mmol), HOBt (1,03 g, 7,61 mmol), DIPEA (5 ml) y (S)-1-amino-propan-2-ol (0,57 g, 7,61 mmol) de forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y EtOAc para dar

8-bromo-N-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxi-propilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (2,0 g, rendimiento 72 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,62 - 6,60 (m, 8 H, NH, ArH), 4,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H, OH), 4,18 (s a, 2 H, CH_2), 3,79 - 3,75 (m, 1 H, CH), 3,31 (s, 3 H, NCH_3), 3,19 (s a, 2 H, CH_2), 2,94 (s a, 2 H, CH_2), 1,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H, CH_3). CL - EM: (ESI, m / z) = 549 [M + H] $^+$

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxi-propilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,05 mmol), Xantphos (58 mg, 0,01 mmol), MeNH_2HCl (101 mg, 1,50 mmol) y Na_2CO_3 (318 mg, 3,00 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y DCM, se secó para dar 361 (158,9 mg, rendimiento 30 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,63 - 7,43 (m, 8 H, NH, ArH), 6,62 (s, 1 H, =CH), 4,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H, OH), 4,18 (s a, 2 H, CH_2), 3,78 - 3,76 (m, 1 H, CH), 3,32 (s, 3 H, NCH_3), 3,24 (s a, 2 H, CH_2), 2,98 (s a, 2 H, CH_2), 2,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H, NCH_3), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H, CH_3). CL - EM: (ESI, m / z) = 528 [M + H] $^+$, 550 [M + Na] $^+$

Ejemplo 362 1-(3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidín-1-il)-etanona 362 (compuesto de referencia)

El compuesto 435 (150 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF y se añadió DIPEA. Cloruro de acetilo se añadió gota a gota en la solución. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío y se purificó por TLC prep. (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar 362 (15 mg, 10 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,36 (s, 1 H), 8,02 - 7,92 (m, 1 H), 7,83 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,38 - 4,35 (m, 2 H), 4,25 - 4,16 (m, 4 H), 3,74 (s, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 1,89 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 495 [M + H] $^+$

Ejemplo 363 {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(1-metanosulfonil-azetidín-3-il)-amina 363 (compuesto de referencia)

Azetidín-3-il-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-amina (452 mg, 1,0 mmol), cloruro de metanosulfonilo (136 mg, 1,2 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol) se disolvió en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La CL - EM indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por pre-HPLC para dar 363 (57,2 mg, rendimiento: 11 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,950 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 2 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 2,75 (s, 6 H). ESI - EM: m / z = 531 [M + H] $^+$

Ejemplo 364 N-(1-Acetil-azetidín-3-il)-N-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-acetamida 364 (compuesto de referencia)

El compuesto 435 (150 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF y se añadió DIPEA. Cloruro de acetilo se añadió gota a gota en la solución. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío y se purificó por TLC prep. (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar 364 (20 mg, rendimiento: 12 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,02 (s, 1 H), 7,74 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,28 - 4,24 (m, 4 H), 4,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,96 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,56 - 3,53 (m, 1 H), 3,08 (s, 1 H), 3,24 (s 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H). ESI - EM: m / z = 536 [M + H] $^+$

Ejemplo 365 2-{[2-cloro-5-((R)-2-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-metil-amida} 8-metilamida del ácido 4,5-Dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azuleno-2,8-dicarboxílico 365 (compuesto de referencia)

A una mezcla de ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoico (3 g, 6,09 mmol) en THF (50 ml) se añadió EDCI (2,34 g, 12,18 mmol), HOBt (1,23 g, 9,13 mmol), DIPEA (5 ml) y (R)-1-amino-propan-2-ol (0,69 g, 9,13 mmol) de forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y EtOAc para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-((R)-2-hidroxi-propilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (2,7 g, rendimiento 81 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H, NH), 8,11 - 6,11 (m, 7 H, ArH), 4,77 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H, OH), 4,18 (s a, 2 H, CH_2), 3,81 - 3,75 (m, 1 H, CH), 3,32 (s, 3 H, NCH_3), 3,19 (s a, 2 H, CH_2), 2,94 (s a, 2 H, CH_2), 1,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H, CH_3). CL - EM: (ESI, m / z) = 549 [M + H] $^+$

La suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((R)-2-hidroxi-propilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,05 mmol), Xantphos (58 mg, 0,01 mmol), MeNH_2HCl (101 mg, 1,50 mmol) y Na_2CO_3 (318 mg, 3,00 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C

bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y DCM, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 365 (52,3 mg, rendimiento 10 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,63 - 7,43 (m, 8 H, NH, ArH), 6,61 (s, 1 H, =CH), 4,78 (s.a., 1 H, OH), 4,20 (s.a., 2 H, CH_2), 3,80 - 3,79 (m, 1 H, CH), 3,35 - 2,66 (m, 10 H, CH_3 , CH_2), 2,98 (s.a., 2 H, CH_2), 2,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H, NCH_3), 1,07 - 0,97 (m, 3 H, CH_3). CL - EM: (ESI, m/z) = 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 366 1-(4-{2-[5-Amino-2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol 366 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina se hizo reaccionar con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 366. CL - EM: 536,1.

Ejemplo 367 1-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol 367 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 367. CL - EM: 451,1

Ejemplo 368 1-{4-[2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol 368 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina se hizo reaccionar con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 368. CL - EM: 466,2.

Ejemplo 369 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-[1-((R)-2-Hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 369 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 277, (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 9-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (418 mg, 1,02 mmol) y (R)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (307,4 mg, 1,22 mmol) se hicieron reaccionar para dar 369 (44,8 mg, 10 % de rendimiento, $\text{M} + 1$ 457,1).

Ejemplo 370 5-(8-Azetidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol 370 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 419, 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol (313,4 mg, 0,803 mmol) se disolvió en N,N-dimetilacetamida y se purgó con nitrógeno. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (32,8 mg, 0,04 mmol) y yoduro de cobre (I) (15,3 mg, 0,08 mmol). Se burbujeó en nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-il)zinc (II) (279,8 mg, 0,80 mmol) en 2,8 ml DMA. Se calentó a 80 °C durante la noche. La compleción de la reacción se confirmó por CL - EM. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 1 M y se extrajo 3-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos). Se concentró a vacío y se volvió a disolver el residuo en 10 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 5 ml de HCl 4 N en dioxano y se dejó agitar durante 2 horas. La compleción de la desprotección se confirmó por CL - EM. Se concentró a vacío y se purificó por HPLC para dar 370 (33,3 mg, 11 % de rendimiento, $\text{M} = 1$ 367,1)

Ejemplo 371 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidina-1-il}-acetamida 371 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento de 319, 9-azetidina-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y bromoacetamida se hicieron reaccionar en DMF para dar 371 (111 mg, 53 %). CL - EM: $R_T = 6,96$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 425$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,31 (1 H, d, $J = 2,35$ Hz), 7,90 (1 H, s), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,28$, 2,36 Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 8,26$ Hz), 7,01 - 6,85 (1 H, m), 5,91 - 5,83 (1 H, m), 5,41 (1 H, s), 4,37 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 3,89 (2 H, t, $J = 7,36$ Hz), 3,81 - 3,73 (1 H, m), 3,43 - 3,34 (4 H, m), 3,22 (2 H, s), 1,63 (6 H, d, $J = 6,65$ Hz)

Ejemplo 372 9-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-azetidina-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 372 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,18 g, 0,49 mmol), 2,4-difluorobenzaldehído (64 μ l, 0,59 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en cloroformo (7 ml) se calentó hasta reflujo durante 3,5 horas. Después del enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,50 g, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con un 10 % de MeOH / DCM (x 4) y la fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 50 - 100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 372 (122 mg, 50 %). CL - EM: $R_T = 8,65$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 494$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,31 (1 H, d, J = 2,33 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,33 (1 H, q, J = 7,71 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 8,27, 2,33 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 6,86 - 6,74 (2 H, m), 5,94 - 5,84 (1 H, m), 4,37 (2 H, t, J = 5,06 Hz), 3,83 - 3,73 (3 H, m), 3,68 (2 H, s), 3,39 (2 H, t, J = 5,07 Hz), 3,29 - 3,23 (2 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,65 Hz)

Ejemplo 373 9-[1-(2-Cloro-bencil)-azetidín-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 373 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 372, una mezcla de 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,18 g, 0,49 mmol) y 2-clorobenzaldehído dio 373 (123 mg, 51 %). CL - EM: $R_T = 8,80$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 492 / 494$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,34 (1 H, d, J = 2,34 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, J = 7,55 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 7,76, 1,47 Hz), 7,24 - 7,13 (3 H, m), 7,01 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 5,95 - 5,82 (1 H, m), 4,40 - 4,34 (2 H, m), 3,90 - 3,83 (2 H, m), 3,85 - 3,76 (3 H, m), 3,42 - 3,36 (2 H, m), 3,35 - 3,28 (2 H, m), 1,60 (6 H, d, J = 6,65 Hz)

Ejemplo 374 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 374 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 375, éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirrolidina-1-carboxílico se trató con un ácido. El producto en bruto se purificó por trituración con EtOAc que contenía unas pocas gotas de MeOH para dar 374 como un sólido de color pardo pálido (5,8 mg, 34 %). CL - EM: $R_T = 7,68$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 382$. RMN de ^1H δ (ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 9,11 (2 H, s), 8,27 (1 H, d, J = 8,21 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,14 (1 H, dd, J = 8,26, 1,86 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,81 - 5,71 (1 H, m), 4,35 - 4,29 (2 H, m), 3,57 (1 H, dd, J = 11,24, 8,03 Hz), 3,45 - 3,31 (4 H, m), 3,23 - 3,12 (1 H, m), 3,11 - 2,99 (1 H, m), 2,37 - 2,27 (1 H, m), 1,97 - 1,85 (1 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

Ejemplo 375 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 235, éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico y una relación de 1 : 3 de TFA : DCM dio 375 aislado como un sólido de color pardo (2,18 g, 87 %). CL - EM: $R_T = 2,90$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396$

Como alternativa, a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico (470 mg, 0,95 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 1 M en éter (1,9 ml, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a continuación las sustancias volátiles se retiraron a vacío. El residuo resultante se agitó en dietil éter (20 ml) durante 20 minutos a continuación el sólido se retiró por filtración y se trituró adicionalmente con una mezcla de MeOH y éter para dar 375 como un sólido de color blanco (104 mg, 28 %). CL - EM: $R_T = 7,82$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396$. RMN de ^1H δ (ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 8,86 (2 H, s), 8,26 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 8,26, 1,83 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,81 - 5,71 (1 H, m), 4,31 (2 H, t, J = 5,01 Hz), 3,37 (2 H, t, J = 5,01 Hz), 3,30 (2 H, d, J = 12,46 Hz), 2,93 (2 H, d, J = 11,52 Hz), 2,84 - 2,75 (1 H, m), 1,92 - 1,75 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

Ejemplo 376 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidín-1-il}-etanol 376 (compuesto de referencia)

Una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-azetidín-3-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (110 mg, 0,22 mmol) en MeOH (3 ml) y DCM (3 ml) se trató con HCl 4 N / dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla se dejó reposar durante 3 horas a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con dietil éter y se secó a vacío. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 10 % de NH_3 2 N / MeOH en DCM) dio 376 (29 mg, 32 %). CL - EM: $R_T = 6,96$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 412$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,31 (1 H, d, J = 2,34 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,15 (1 H, dd, J = 8,27, 2,35 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 5,94 - 5,84 (1 H, m), 4,40 - 4,34 (2 H, m), 3,89 - 3,83 (2 H, m), 3,84 - 3,72 (1 H, m), 3,59 - 3,54 (2 H, m), 3,41 - 3,36 (2 H, m), 3,28 - 3,21 (2 H, m), 2,71 - 2,66 (2 H, m), 1,62 (6 H, d, J = 6,65 Hz). 1 Protón intercambiable no visto

Ejemplo 377 1-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidín-1-il}-2-metil-propan-2-ol 377 (compuesto de referencia)

Perclorato de litio (52 mg, 0,49 mmol) se añadió a THF (5 ml) seguido por 1,2-epoxi-2-metilpropano (0,43 ml, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 - 15 minutos dando una solución transparente. Se añadió 9-azetidín-3-il-2-(2-

isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,18 g, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 10 % de MeOH en EtOAc) y el sólido resultante se extrajo varias veces con éter. Los extractos de éter se concentraron a vacío para dar 377 (77 mg, 97 %). CL - EM: R_T = 7,45 min, [M + H]⁺ = 440. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,28 (1 H, d, J = 2,34 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,16 (1 H, dd, J = 8,29, 2,35 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,40 - 4,34 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (2 H, m), 3,89 - 3,79 (1 H, m), 3,46 - 3,36 (4 H, m), 2,55 (2 H, s), 1,63 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,15 (6 H, s). 1 Protón intercambiable no visto

Ejemplo 378 (S)-2-Hidroxi-1-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona 378 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 358, usando ácido L-(+)-láctico en lugar de ácido D-(-)-láctico para dar 378 aislado como un sólido de color blanco (126 mg, 63 %). CL - EM: R_T = 11,58 min, [M + H]⁺ = 468. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,19 (1 H, d, J = 2,29 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 5,79 - 5,69 (1 H, m), 4,80 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,33 - 4,27 (2 H, m), 4,16 - 3,98 (1 H, m), 3,41 - 3,35 (2 H, m), 3,16 - 3,02 (1 H, m), 2,84 - 2,75 (1 H, m), 2,71 - 2,59 (1 H, m), 1,84 (2 H, d, J = 12,53 Hz), 1,57 - 1,47 (8 H, m), 1,20 - 1,14 (3 H, m)

Ejemplo 380 2-Metil-1-(4-{2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-2-ol 380 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 380. EM (ESI⁺) 506,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,32 (d, J = 1,7, 1 H), 5,47 - 5,35 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,39 (t, J = 4,9, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,45 (t, J = 5,0, 2 H), 3,05 - 2,95 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,22 - 1,98 (m, 6 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 381 (S)-1-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-2-ol 381 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con (S)-1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 381. EM (ESI⁺) 477,1

Ejemplo 382 ciclohexil-(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 382 (compuesto de referencia)

A una solución bien agitada de ácido 8-[2-metil-1-(1H-pirazol-1-il)propan-2-ol]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,211 mg, 0,546 mmol) en DMF (1,7 ml) a TA se añadió N1-ciclohexil-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,19 mmol), seguido por la adición de DIPEA (0,46 ml, 2,7 mmol). Por último, se añadió HATU (0,230 gramos, 0,600 mmol) y la mezcla de reacción se calentó como una pasta a TA durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se tomó en un gran volumen de EtOAc y el material orgánico se lavó con bicarbonato acuoso diluido, agua y a continuación solución salina y se secó (Na₂SO₄), a continuación se concentró para dar un residuo. El material en bruto se purificó por RP - HPLC preparativa para dar 382 como un sólido liofilizado. EM: (ESI⁺) = 558,3

Ejemplo 383 N2-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 383 (compuesto de referencia)

A una mezcla de ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbox-amido)-4-clorobenzoico (3 g, 6,09 mmol) en THF (50 ml) se añadió EDCI (2,34 g, 12,18 mmol), HOBt (1,23 g, 9,13 mmol), DIPEA (5 ml) y 2-(metilamino)etanol (0,69 g, 9,13 mmol) de forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y EtOAc para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidro-benczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (2,8 g, rendimiento: 87 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 549 [M + H]⁺

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), Xantphos (44 mg, 0,076 mmol), MeNH₂HCl (77 mg, 1,14 mmol) y Na₂CO₃ (242 mg, 2,28 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por columna (EtOAc : MeOH = 10 : 1) para dar 383 (87,2 mg, rendimiento: 22 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,45 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,72 - 7,43 (m, 6 H), 6,73 (s, 1 H), 4,89 - 4,76 (m, 1 H), 4,20 - 4,04 (m, 2 H), 3,60 - 2,66 (m, 15 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 528 [M + H]⁺

Ejemplo 384 N2-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonyl)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 384 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,73 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,037 mmol), Xantphos (42 mg, 0,073 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂HCl (175 mg, 1,095 mmol) y Na₂CO₃ (232 mg, 2,19 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20 : 1 como un disolvente en elución) para dar un sólido de color blanco que se lavó con MeOH y se secó para dar 384 (206,7 mg, rendimiento 46 %). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1 H, NH), 7,87 - 6,61 (m, 7 H, ArH), 5,75 (d, J = 6,0 Hz, 1 H, OH), 4,48 - 2,99 (m, 19 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 618 [M + H]⁺

Ejemplo 385 N2-(2-cloro-5-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 385 (compuesto de referencia)

Una suspensión de acetato de 2-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzamido)etilo (400 mg, 0,69 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), Xantphos (40 mg, 0,069 mmol), MeSO₂CH₂CH₂NH₂HCl (165 mg, 1,04 mmol) y Na₂CO₃ (219 mg, 2,07 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por columna (EtOAc : MeOH = 10 : 1) para dar 385 (76,8 mg, rendimiento: 18 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,07 - 7,41 (m, 6 H), 6,57 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,63 - 2,95 (m, 16 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 606 [M + H]⁺

Ejemplo 386 N2-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 386 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), Xantphos (44 mg, 0,076 mmol), MeSO₂CH₂CH₂NH₂HCl (181 mg, 1,14 mmol) y Na₂CO₃ (242 mg, 2,28 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por columna (EtOAc : MeOH = 10 : 1) para dar 386 (56,9 mg, rendimiento: 12 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,41 (m, 6 H), 6,70 (s, 1 H), 4,83 - 4,73 (m, 1 H), 4,18 - 4,15 (m, 2 H), 3,64 - 2,88 (m, 19 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 620 [M + H]⁺

Ejemplo 387 N2-(2-cloro-5-((R)-2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 387 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((R)-2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (500 mg, 0,91 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), Xantphos (53 mg, 0,091 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂HCl (218 mg, 1,36 mmol) y Na₂CO₃ (289 mg, 2,73 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por pre-TLC (DCM: MeOH = 10 : 1 como un disolvente en elución) para dar 387 (101,5 mg, rendimiento 18 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,73 (s, 1 H, NH), 8,60 (s, 1 H, NH), 8,12 - 7,45 (m, 6 H, ArH), 6,61 (s, 1 H, =CH), 4,76 (d, J = 4,8 Hz, 1 H, OH), 4,20 (s a, 2 H, CH₂), 3,80 - 3,77 (m, 1 H, CH), 3,67 - 2,98 (m, 14 H, CH₃, CH₂), 1,06 (t, J = 5,2 Hz, 3 H, CH₃). CL - EM: (ESI, m / z) = 542 [M + Na]⁺

Ejemplo 388 (S)-1-(4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona 388 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperazin-1-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (150 mg, 0,32 mmol), HATU (244 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (165 mg, 1,28 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La CL - EM mostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (15 ml), apareció algo de sólido. Esta se filtró, y el sólido se recogió y se usó para la siguiente etapa directamente (140 mg rendimiento: 60 %). El residuo anterior (140 mg, 0,21 mmol) se disolvió en 5 ml de THF, y a continuación NaOH (18 mg, 0,42 mmol) en 5 ml de agua se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA lentamente y se agitó a TA durante 1 hora. Se evaporó para retirar la mayor parte del THF, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para dar 388 (45 mg, rendimiento: 40 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1 H), 7,54 - 7,51 (m, 1 H), 7,24 - 7,02 (m, 4 H), 6,54 - 6,53 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,55 - 4,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,22 (m, 2 H), 3,82 - 3,76 (m, 3 H), 3,52 - 3,50 (m, 4 H), 3,43 - 3,41 (m, 2 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 1,40 - 1,38 (m, 6 H). ESI - EM: m / z = 539 [M + H]⁺

Ejemplo 389 (S)-1-(3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona 389 (compuesto de referencia)

El compuesto 435 (150 mg, 0,31 mmol), ácido (S)-2-(benciloxicarboniloxi)propanoico, EDCI (127 mg, 0,61 mmol), HOBt (83 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (240 mg, 1,86 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5 °C durante 1 hora. La CL - EM indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC para dar 110 mg de 389 protegido con Cbz.

El producto intermedio de 389 protegido con Cbz anterior (110 mg, 0,17 mmol) se disolvió en THF (5 ml), a continuación NaOH (13 mg, 0,34 mmol) en 5 ml de agua se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA lentamente y se agitó a TA durante 1 hora. Esta se evaporó para retirar la mayor parte del THF, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad y se purificó por pre-HPLC para dar 44 mg de 389 (rendimiento = 50 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,09 - 6,88 (m, 4 H), 6,28 - 6,25 (m, 1 H), 4,56 - 4,41 (m, 5 H), 4,19 - 4,17 (m, 2 H), 3,92 - 3,91 (m, 2 H), 3,55 - 3,48 (m, 1 H), 3,06 - 3,02 (m, 2 H), 1,35 - 1,25 (m, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 525 [M + H]⁺

Ejemplo 390 9-[(3R,5S)-4-(2,2-Difluoro-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 390 (compuesto de referencia)

El compuesto 391 (120 mg, 0,21 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), borano / dimetilsulfano (10 moles / l, 2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, 30 min más tarde la temperatura de la mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 25 °C y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 15 ml de metanol lentamente, a continuación 5 ml de HCl conc. se añadió a continuación, la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró para retirar el metanol y el dimetilsulfano. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, la capa orgánica se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por pre-TLC para dar 65 mg de 390. Rendimiento: 56 %. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1 H), 7,49 - 7,48 (m, 1 H), 7,09 - 6,98 (m, 4 H), 6,45 - 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,92 (t, J = 60,0 Hz, 1 H), 4,18 - 4,16 (m, 2 H), 3,84 - 3,81 (m, 2 H), 3,07 - 3,05 (m, 2 H), 2,98 - 2,90 (m, 2 H), 2,70 - 2,67 (m, 2 H), 2,53 - 2,50 (m, 2 H), 1,12 - 1,11 (m, 6 H). CL - EM (ESI): m / z = 559 [M + H]⁺

Ejemplo 391 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2,2-difluoro-etanona 391 (compuesto de referencia)

2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (200 mg, 0,4 mmol) se disolvió en 10 ml de THF. A continuación la mezcla se agitó a aproximadamente -15 °C durante 5 min, piridina (1 ml) se añadió gota a gota a continuación 5 min más tarde, cloruro de difluoro-acetilo (en exceso) se burbujeó a la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 min. La temperatura de la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para dar 391. La HPLC indicó que la pureza se encuentra por encima del 95 %. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 1 H), 7,19 - 7,00 (m, 4 H), 6,50 - 6,48 (m, 1 H), 4,62 - 4,60 (m, 1 H), 4,23 - 4,16 (m, 4 H), 3,91 - 3,88 (m, 1 H), 3,07 - 2,89 (m, 4 H), 1,36 - 1,31 (m, 6 H). CL - EM (ESI): m / z = 573 [M + H]⁺

Ejemplo 392 N-(2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-etil)-acetamida 392 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0,072 mmol), N-(2-Amino-etil)-acetamida (147 mg, 1,44 mmol), X-phos (69 mg, 0,144 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió a un tubo de microondas. La mezcla se burbujeó con N₂ durante aproximadamente 2 min, BuONa (142 mg, 1,44 mmol), se añadió a continuación y se burbujeó con N₂ durante otros 2 min. La mezcla se agitó a 120 °C durante 45 min bajo la irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por pre-TLC (EtOAc puro) y pre-HPLC para dar 56 mg de 392 (rendimiento = 16 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,19 - 6,99 (m, 4 H), 6,25 - 6,17 (m, 2 H), 4,55 (s, 1 H), 4,18 - 4,16 (m, 2 H), 3,46 - 3,40 (m, 2 H), 3,06 - 3,04 (m, 2 H), 1,80 - 1,79 (m, 1 H). ESI - EM: m / z = 483 [M + H]⁺

Ejemplo 393 1,1-Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-etilamina 393 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con éster terc-butílico del ácido {1,1-Dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-pirazol-1-il)-etil}-carbámico para dar éster terc-butílico del ácido [1,1-Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-etil]-carbámico. EM (ESI⁺) 590,2.

A un matraz de fondo redondo que contiene éster terc-butílico del ácido [1,1-Dimetil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il)-etil]-carbámico (0,175 g, 0,000297 moles) en cloruro de metileno (1,1 ml, 0,017 moles) se añadió ácido trifluoroacético (1,3 ml, 0,017 moles). La solución se agitó a TA hasta que se detuvo la evolución del CO₂ (30 minutos). El disolvente se retiró a vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 393 (21,8 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI⁺) 490,1. RMN de

¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 9,7, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,3, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,7, 1 H), 7,37 (d, J = 1,7, 1 H), 5,86 (q, J = 8,7, 2 H), 4,39 (t, J = 5,0, 2 H), 3,47 (t, J = 5,0, 2 H), 2,86 (s, 2 H), 1,50 (s, 6 H).

5 Ejemplo 394 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidina-1-sulfonyl}-etanol 394 (compuesto de referencia)

A una solución de 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,20 g, 0,54 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-cloro-etanosulfonyl (65 µl, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de 2-cloro-etanosulfonyl adicional (130 µl) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa (8 M, 3,38 ml, 27 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 horas a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se extrajo varias veces con un 10 % de MeOH en DCM y los extractos combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 20 % de MeOH en DCM) seguido por HPLC preparativa (columna Gemini C₁₈, gradiente 5 - 95 % de MeOH en H₂O + 0,1 % de HCO₂H) para dar 394 (58 mg, 23 %). CL - EM: R_T = 8,45 min, [M + H]⁺ = 476. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆, 80 °C): 8,22 (1 H, d, J = 2,31 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,33 (1 H, dd, J = 8,34, 2,39 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 5,81 - 5,73 (1 H, m), 4,53 (2 H, s), 4,37 (2 H, t, J = 5,09 Hz), 4,22 (3 H, s), 3,57 (2 H, t, J = 6,26 Hz), 3,43 (2 H, t, J = 5,09 Hz), 2,79 (2 H, t, J = 6,37 Hz), 1,59 (6 H, d, J = 6,61 Hz). 1 Protón intercambiable no observado

20 Ejemplo 395 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 395 (compuesto de referencia)

A una suspensión de la sal de clorhidrato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (141 mg, 0,33 mmol) en DCM (3,3 ml) se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C a continuación se añadió cloruro de metanosulfonyl (30 µl, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadieron trietilamina adicional (45 µl) y cloruro de metanosulfonyl (30 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 20 % de EtOAc en DCM). El sólido resultante se suspendió en ciclohexano y se recogió por filtración para dar 395 como un sólido de color blanco (78 mg, 50 %). CL - EM: R_T = 11,69 min, [M + H]⁺ = 474. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,31 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,23, 1,88 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,84 Hz), 5,93 - 5,85 (1 H, m), 4,39 (2 H, t, J = 5,03 Hz), 3,93 (2 H, d, J = 11,84 Hz), 3,39 (2 H, t, J = 5,04 Hz), 2,81 - 2,70 (5 H, m), 2,60 (1 H, tt, J = 12,04, 3,68 Hz), 1,97 (2 H, d, J = 13,31 Hz), 1,89 - 1,76 (2 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

40 Ejemplo 396 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(l-metanosulfonyl-pirrolidin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 396 (compuesto de referencia)

Si siguiendo el procedimiento para 395, sal de clorhidrato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y cloruro de metanosulfonyl dio 396 aislado como un sólido de color naranja pálido (28 mg, 48 %). CL - EM: R_T = 11,27 min, [M + H]⁺ = 460. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,33 (1 H, d, J = 8,21 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,24, 1,91 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,42 - 4,36 (2 H, m), 3,79 (1 H, dd, J = 9,53, 7,31 Hz), 3,61 (1 H, ddd, J = 9,97, 8,27, 3,30 Hz), 3,50 - 3,31 (5 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,41 - 2,32 (1 H, m), 2,15 - 2,03 (1 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

50 Ejemplo 397 2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanona 397 (compuesto de referencia)

Si siguiendo el procedimiento para 318, sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 31 y ácido glicólico se hicieron reaccionar. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini C₁₈, gradiente 5 - 98 % de MeOH en H₂O + 0,1 % de HCO₂H) dio 397 como un sólido de color blanco (46 mg, 27 %). CL - EM: R_T = 10,33 min, [M + H]⁺ = 426. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,30 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,20 - 7,15 (1 H, m), 7,01 (1 H, d, J = 1,82 Hz), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 4,88 - 4,81 (1 H, m), 4,55 - 4,46 (1 H, m), 4,34 - 4,29 (2 H, m), 4,30 - 4,17 (1 H, m), 4,16 (1 H, dd, J = 9,24, 5,41 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 5,77 Hz), 3,89 - 3,77 (2 H, m), 3,41 - 3,35 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

60 Ejemplo 398 (R)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-azetidín-1-il}-propan-1-ona 398 (compuesto de referencia)

Si siguiendo el procedimiento para 318, 9-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y D-lactato de sodio en DMF se hicieron reaccionar. Después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, se encontraba presente un producto secundario de éster de lactato del compuesto del título. La mezcla (0,11 g, 0,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M

(0,2 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a continuación se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El secado adicional a vacío dio 398 (90 mg, 36 %). CL - EM: $R_T = 10,71$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 440$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,37 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,20 - 7,12 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, $J = 8,28, 5,28$ Hz), 5,85 - 5,76 (1 H, m), 4,64 - 4,30 (4 H, m), 4,25 - 4,10 (3 H, m), 3,98 - 3,87 (1 H, m), 3,45 - 3,35 (2 H, m), 1,62 (6 H, d, $J = 6,65$ Hz), 1,33 (3 H, dd, $J = 11,04, 6,67$ Hz). 1 Intercambiable no observado

Ejemplo 399 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 399 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se hicieron reaccionar para dar 399 (0,078 g, 62 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,41 (d, $J = 2,2$, 1 H), 8,08 (d, $J = 24,7$, 1 H), 7,78 (dd, $J = 8,7, 2,6$, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 2,5$, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,57 (d, $J = 8,7$, 1 H), 5,79 (dt, $J = 13,1, 6,5$, 1 H), 4,35 (dd, $J = 39,9, 34,8$, 2 H), 3,65 - 3,37 (m, 6 H), 2,11 - 1,80 (m, 4 H), 1,58 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI+): m/z 459,2 ($\text{M} + \text{H}$)

Ejemplo 400 1-Isopropil-5-{8-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina 400 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina se hizo reaccionar con 1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 400. CL - EM: 478,2

Ejemplo 401 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 401 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Ejemplo 267, (2-hidroxietil)-isopropilamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol se hicieron reaccionar para dar 401. EM: (ESI+) = 471,2

Ejemplo 402 9-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 402 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6, y ácido 2-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 402 (0,054 g, 37 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (t, $J = 2,0$, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,07 - 7,97 (m, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,4$, 1 H), 5,82 (dt, $J = 13,2, 6,6$, 1 H), 4,44 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,49 (t, $J = 4,9$, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,54 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI+): m/z 422,1 ($\text{M} + \text{H}$)

Ejemplo 403 2-{4-[2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etanol 403 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina se hizo reaccionar con 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. De forma subsiguiente al acoplamiento de Suzuki, la desprotección del tetrahidropiranil éter se logró mediante la adición de HCl 2 N a la mezcla de reacción en bruto. La purificación por HPLC de fase inversa dio 403 como un sólido incoloro (16 mg). CL - EM: 438,1

Ejemplo 404 1-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol 404 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 1-metoxi-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 404. CL - EM: 481,2.

Ejemplo 405 2-(2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-N-metil-acetamida 405 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 355, 2-[2-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-imidazol-1-il]-N-metil-acetamida y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de paladio de Suzuki para dar 405 EM: (ESI+) = 497,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,93 (s, 0 H), 7,3 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,8$

Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 0 H), 5,23 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 2,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 1,08 (s, 6 H)

Ejemplo 406 8-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 406 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. La retirada del grupo protector de terc-butoxicarbonilo se logró con ácido trifluoroacético en diclorometano. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 406. CL - EM: 448,2

Ejemplo 407 (1-metil-azetidín-3-il)-amida del ácido 2-(5-Amino-2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carboxílico 407 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General F, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3-a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina se hizo reaccionar con clorhidrato de 1-metil-3-aminoazetidina para dar 407 después de la purificación por HPLC de fase inversa (15 mg). CL - EM: 440,1

Ejemplo 408 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 408 (compuesto de referencia)

Siguiendo el Procedimiento General G: el acoplamiento de Stille a bromuros de arilo, una solución de 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 en 3 ml de acetonitrilo se desgasificó y se trató con 150 mg de 1-metil-4-(tributylestannil)-1H-imidazol. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 25 min. La concentración y la purificación por HPLC de fase inversa dio 408 como un sólido incoloro (23 mg, 44 %). CL - EM: 393,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,57 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 5,84 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,44 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 409 (2-hidroxi-etil)-(tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 409 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 382, a una solución bien agitada de ácido 8-[2-metil-1-(1H-pirazol-1-il)propan-2-ol]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en DMF a TA se añadió 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)etanol, seguido por la adición de DIPEA y HATU para dar 409. EM: (ESI+) = 513,2

Ejemplo 410 (1-acetil-piperidin-4-il)-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 410 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 382, a una solución bien agitada de ácido 8-[2-metil-1-(1H-pirazol-1-il)propan-2-ol]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico en DMF a TA se añadió 1-(4-(2-hidroxi-etil-amino)piperidin-1-il)etanol, seguido por la adición de DIPEA y HATU para dar 410. EM: (ESI+) = 554,2

Ejemplo 411 1-{4-[2-(1-azetidín-3-il-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol 411 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 355, 2-(1-Azetidin-3-il-1H-imidazol-2-il)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio para dar 411. EM: (ESI+) = 463,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,16 - 6,06 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,36 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,98 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 3,82 - 3,76 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 412 2-metil-2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propilamina 412 (compuesto de referencia)

A una solución de 2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-isobutiramida (0,182 g, 0,000361 moles) en tetrahydrofurano (5,864 ml, 0,07229 moles) bajo N_2 a 0 °C se añadió tetrahydro-aluminato de litio (1 M en THF, 1,44 ml, 0,00145 moles) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 6 h. La reacción se interrumpió con Na_2SO_4 saturado hasta que no se observó más evolución de hidrógeno. Se añadió MgSO_4 y la solución se filtró y se lavó con cantidades abundantes de cloruro de metileno. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 412 (12,8 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 490,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,26 (d, $J = 8,3, 1$ H), 7,98 (s, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,3, 1,7, 1$ H), 7,37 (d, $J = 1,7, 1$ H), 5,86 (q, $J = 8,7, 2$ H), 4,39 (t, $J = 5,0, 2$ H), 3,47 (t, $J = 5,0, 2$ H), 2,86 (s, 2 H), 1,50 (s, 6 H)

Ejemplo 413 2-hidroxi-1-[3-(2-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-imidazol-1-il)-azetidin-1-il]-propan-1-ona 413 (compuesto de referencia)

El compuesto 411 (0,110 g, 0,000238 moles) se disolvió en N,N-Dimetilformamida (3,72 ml, 0,0480 moles) y se trató de forma secuencial con N,N-Diisopropiletilamina (0,248 ml, 0,00143 moles) ácido acético (0,0270 ml, 0,000476 moles) a continuación Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uronio (0,108 g, 0,000285 moles). Agitar a TA durante la noche. Añadir bicarbonato de sodio sat., extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por rHPLC para dar 413. EM: (ESI+) = 535,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,91 (dd, J = 17,5, 8,2 Hz, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,51 (dd, J = 16,3, 10,1 Hz, 2 H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 414 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il]-etilamina 414 (compuesto de referencia)

Cloruro de metanosulfonilo (0,055 ml, 0,74 mmol) se añadió a una solución de 2-{4-[2-(2-Iso-propil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il]-etanol (201 mg, 0,48 mmol) en diclorometano frío (3 ml). Después de 15 min, se añadió bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en 2 ml de DMSO. Se añadió azida de sodio (62 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La extracción acuosa con EtOAc dio la azida en bruto. La azida se disolvió en THF y agua (3 ml, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se trató con trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmol). Después de 8 h a 50 °C, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 414 como un sólido incoloro (160 mg, 80 %). CL - EM: 422,1

Ejemplo 415 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-5-metil-1H-piridin-2-ona 415 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 330, 9-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 402 se trató con HCl acuoso en DME para dar 415 (0,038 g, 93 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,3, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,58 (d, J = 2,5, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 8,5, 1 H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 3,46 (t, J = 4,9, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI+): m/z 420,1 (M + H)

Ejemplo 416 1-[3-(2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-imidazol-1-il)-azetidin-1-il]-etanona 416 (compuesto de referencia)

El compuesto 411 (0,110 g, 0,000238 moles) se disolvió en N,N-Dimetilformamida (3,72 ml, 0,0480 moles) y se trató de forma secuencial con N,N-Diisopropiletilamina (0,248 ml, 0,00143 moles) ácido acético (0,0270 ml, 0,000476 moles) a continuación Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uronio (0,108 g, 0,000285 moles). Agitar a TA durante la noche. Añadir bicarbonato de sodio sat., extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por rHPLC para dar 416. EM: (ESI+) = 505,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,95 - 7,90 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,24 - 6,13 (m, 1 H), 4,78 - 4,66 (m, 2 H), 4,51 - 4,39 (m, 2 H), 4,36 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,84 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H).

Ejemplo 417 2-Metil-1-{4-[2-(2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il]-propan-2-ol 417 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-(2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 417. EM (ESI+) 500,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 - 8,52 (d, J = 4,2, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,3, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 1,7, 1 H), 7,16 (d, J = 7,9, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,34 (t, J = 5,0, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,41 (t, J = 5,0, 2 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 418 {5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-metil-1H-imidazol-2-il]-metanol 418 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, (5-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol se hizo reaccionar con 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3-a-diaza-benzo[e]azule para dar 418. EM (ESI+) 423,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, J = 8,3, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,17 (d, J = 1,8, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,92 - 5,78 (m, 1 H), 5,32 (t, J = 5,3, 1 H), 4,55 (d, J = 5,0, 2 H), 4,42 (t, J = 5,0, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 5,0, 2 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H)

Ejemplo 419 5-(8-azetidin-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-benzo[e]azulen-2-il)-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol 419 (compuesto de referencia)

5-(8-bromo-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (300 mg, 0,6 mmol) se disolvió en N,N-dimetilacetamida y se purgó con nitrógeno. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (30 mg, 0,04 mmol) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,08 mmol). Se burbujeó en nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)zinc (II) (230 mg, 0,65 mmol) en 2,3 ml DMA. Se calentó a 80 °C durante la noche. La compleción de la reacción se confirmó por CL - EM. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 1 M y se extrajo el producto intermedio protegido con t-Boc, 3-(2-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos). Se concentró a vacío y se volvió a disolver el residuo en 10 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 5 ml de HCl 4 N en dioxano y se dejó agitar durante 2 horas. La compleción de la desprotección se confirmó por CL - EM. Se concentró a vacío y se purificó por HPLC para dar 419 (21,1 mg, 7 % de rendimiento, M = 1 437,1).

Ejemplo 420 2-Metil-1-{4-[2-(1-oxetan-3-il-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-propan-2-ol 420 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 355, 8-Bromo-2-(1-oxetan-3-il-1H-imidazol-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol se hicieron reaccionar bajo condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio para dar 420. EM: (ESI+) = 464,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,38 (p, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,10 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,86 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 4,36 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,38 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 421 1-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propan-2-ol 421 (compuesto de referencia)

A una mezcla de sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (250 mg, 0,52 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió diisopropiletilamina (110 µl, 0,62 mmol) seguido por 1,2-epoxi-2-metilpropano (230 µl, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 7,5 % de MeOH en DCM) para dar un sólido que se volvió a cristalizar a partir de heptano para dar 421 (87 mg, 38 %). CL - EM: R_T = 7,41 min, [M + H]⁺ = 440. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,26 (1 H, d, J = 8,17 Hz), 8,06 (1 H, d, J = 0,59 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 8,23, 1,81 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,83 - 5,75 (1 H, m), 4,32 (2 H, t, J = 5,03 Hz), 4,00 (1 H, s), 3,65 (2 H, t, J = 6,98 Hz), 3,61 - 3,51 (1 H, m), 3,39 (2 H, t, J = 5,08 Hz), 3,14 (2 H, t, J = 6,52 Hz), 2,32 (2 H, s), 1,51 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,03 (6 H, s)

Ejemplo 422 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-azetidin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 422 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento de 319, sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235, triflato de trifluoroetilo y trietilamina se hicieron reaccionar para dar 422 aislado como un sólido de color blanco (105 mg, 52 %). CL - EM: R_T = 12,34 min, [M + H]⁺ = 450. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,32 (1 H, d, J = 8,18 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,21, 1,86 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,83 Hz), 5,93 - 5,84 (1 H, m), 4,39 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 3,90 (2 H, t, J = 7,29 Hz), 3,82 - 3,73 (1 H, m), 3,42 - 3,33 (4 H, m), 3,04 (2 H, q, J = 9,39 Hz), 1,61 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

Ejemplo 423 8-(1-Isopropil-azetidin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 423 (compuesto de referencia)

Una suspensión de sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (215 mg, 0,45 mmol) en DCE seco (4,5 ml) bajo argón se trató con acetona (49 µl, 0,67 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El sólido resultante se trituró con éter, para dar 423 como un sólido de color blanco apagado (115 mg, 63 %). CL - EM: R_T = 7,44 min, [M + H]⁺ = 410. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,30 (1 H, d, J = 8,17 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, J = 8,20, 1,83 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,81 Hz), 5,93 - 5,84 (1 H, m), 4,38 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 3,79 (2 H, t, J = 7,00 Hz), 3,74 - 3,63 (1 H, m), 3,39 (2 H, t, J = 5,06 Hz), 3,12 (2 H, m), 2,38 (1 H, m), 1,60 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 0,97 (6 H, d, J = 6,21 Hz)

Ejemplo 424 (S)-3-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propano-1,2-diol 424 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 322, 8-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-azetidin-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con un ácido, calentando la reacción a 50 °C durante la noche. El producto en bruto se trituró con dietil éter para dar 424 (72 mg, 60 %). CL - EM: $R_T = 7,02$ min, $[M + H]^+ = 442$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 10,50 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, $J = 8,22, 5,90$ Hz), 8,07 (1 H, s), 7,30 - 7,22 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, $J = 15,00, 1,80$ Hz), 5,81 - 5,72 (1 H, m), 4,42 - 4,22 (5 H, m), 4,22 - 4,10 (1 H, m), 3,76 (1 H, d, $J = 9,24$ Hz), 3,47 - 3,22 (5 H, m), 3,20 - 3,09 (1 H, m), 1,51 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz). 1 Protón oculto por pico de agua. 2 Protones intercambiables no observados

Ejemplo 425 (1-Amino-ciclopropil)-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-metanona 425 (compuesto de referencia)

A una suspensión de éster terc-butílico del ácido (1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-carbonil}-ciclopropil)-carbámico (225 mg, 0,41 mmol) en MeOH (3,1 ml) se añadió HCl 4 N / dioxano (1,0 ml, 4,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con dietil éter antes de repartirse entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 8 % de NH_3 2 N / MeOH en DCM). El sólido resultante se suspendió en éter y se recogió por filtración para dar 425 como un sólido de color blanco (108 mg, 59 %). CL - EM: $R_T = 7,96$ min, $[M + H]^+ = 451$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,35 (1 H, d, $J = 8,20$ Hz), 8,02 (1 H, s), 7,20 (1 H, dd, $J = 8,22, 1,81$ Hz), 7,05 (1 H, s), 5,86 - 5,78 (1 H, m), 4,59 (2 H, t, $J = 9,01$ Hz), 4,40 (2 H, t, $J = 5,07$ Hz), 4,20 (2 H, d, $J = 7,67$ Hz), 3,85 (1 H, t, $J = 7,50$ Hz), 3,44 (2 H, t, $J = 5,08$ Hz), 2,18 (2 H, s), 1,58 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,09 - 1,06 (2 H, m), 0,70 (2 H, q, $J = 3,28$ Hz)

Ejemplo 426 4-{8-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-5-isopropil-2-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 426 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 322, 5-isopropil-2-metil-4-(8-[1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona se hizo reaccionar con un ácido. El producto se precipitó a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de éter y se recogió por filtración para dar 426 como un sólido de color blanco (8,5 mg, cuant.). CL - EM: $R_T = 11,47$ min, $[M + H]^+ = 453$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,16 (1 H, s), 8,10 (1 H, d, $J = 8,26$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd, $J = 8,26, 1,84$ Hz), 7,23 (1 H, d, $J = 1,81$ Hz), 4,32 (2 H, t, $J = 5,01$ Hz), 4,11 (2 H, t, $J = 5,65$ Hz), 3,90 - 3,82 (1 H, m), 3,72 (2 H, t, $J = 5,66$ Hz), 3,38 (3 H, s), 1,31 (6 H, d, $J = 6,81$ Hz). 2 Protones ocultos por pico de agua. 1 Protón intercambiable no visto.

Ejemplo 427 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propan-1-ol 427 (compuesto de referencia)

Una solución de éster metílico del ácido 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-2-metil-propiónico (147 mg, 0,31 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se trató gota a gota con una solución 1 M de $LiAlH_4$ en THF (0,47 ml, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a continuación se dejó calentar hasta TA. Después de 1,5 horas la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con HCl 4 N / dioxano (1 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó para dar 427 (142 mg, cuant.). CL - EM: $R_T = 7,54$ min, $[M + H]^+ = 440$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 10,61 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, $J = 8,21$ Hz), 8,07 (1 H, s), 7,22 - 7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, d, $J = 1,80$ Hz), 5,81 - 5,72 (1 H, m), 4,55 (1 H, td, $J = 10,55, 4,79$ Hz), 4,38 - 4,26 (3 H, m), 4,16 - 3,92 (3 H, m), 3,46 - 3,37 (5 H, m), 1,53 - 1,48 (6 H, m), 1,27 - 1,14 (6 H, m)

Ejemplo 428 2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-ilamino}-2-metil-propan-1-ol 428 (compuesto de referencia)

2-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-ilamino)-2-metilpropan-1-ol a partir del Ejemplo 356, se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar 428. Rendimiento 18 %. EM (ESI $^+$): 429,2. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,14 - 8,04 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,2, 1,8, 1$ H), 7,17 (d, $J = 1,8, 1$ H), 7,07 (s, 1 H), 4,97 (t, $J = 5,6, 1$ H), 4,70 (s, 1 H), 4,26 (t, $J = 5,0, 2$ H), 4,02 (s, 2 H), 3,58 (d, $J = 5,6, 2$ H), 3,05 (t, $J = 5,0, 2$ H), 1,34 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 429 1-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-5,5-dimetil-imidazolidin-2-ona 429 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 1-(2-Metil-1-(tritolamino)propan-2-il)tiourea

2-Metil-N1-tritolpropano-1,2-diamina, se preparó a partir de 2-metilpropano-1,2-diamina y cloruro de tritilo (EP1204654) en rendimiento de 44 %, se acopló con benzoilisotiocianato para dar N-(2-metil-1-(tritolamino)propan-2-

il-carbamotioil)benzamida (US2008 / 45579) que se hizo reaccionar a continuación con hidróxido de litio para dar 1-(2-metil-1-(tritolamino)propan-2-il)tiourea. Rendimiento 79 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,12 (m, 16 H), 6,30 (s, 1 H), 2,38 (d, $J = 8,3$, 2 H), 2,15 (t, $J = 8,3$, 1 H), 1,31 (s, 6 H)

Etapas 2: bromhidrato de N2-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina

5 Siguiendo el Ejemplo 356, 1-(2-metil-1-(tritolamino)propan-2-il)tiourea se hizo reaccionar con 4,8-dibromo-3,4-dihidro-2Hbenzo[b]oxepin-5-ona en etanol bajo reflujo durante 18 horas para dar bromhidrato de N2-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina. Rendimiento 68 %. EM (ESI⁺): 368,0

10 Etapas 3: 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona

15 Siguiendo el Ejemplo 356, bromhidrato de N2-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina se hizo reaccionar con trifosgeno en tetrahidrofurano y se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con 50 % de acetato de etilo en heptano para dar 1-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona. Rendimiento 51 %. EM (ESI⁺): 393,9

Etapas 4:

20 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar 429. Rendimiento 12 %. EM (ESI⁺): 454,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (d, $J = 8,2$, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,2$, 1,8, 1 H), 7,21 (d, $J = 1,7$, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,31 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,03 (d, $J = 5,6$, 2 H), 3,18 (dd, $J = 9,3$, 5,1, 3 H), 1,72 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

25 Ejemplo 430 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 430 (compuesto de referencia)

30 Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 se hizo reaccionar con 1-Metanosulfonilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar 430. EM (ESI⁺) 471,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,3$, 1,8, 1 H), 7,36 (d, $J = 1,7$, 1 H), 5,84 (m, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 4,40 (t, $J = 5,0$, 2 H), 3,46 (t, $J = 5,0$, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 1,56 (d, $J = 6,6$, 6 H)

35 Ejemplo 431 N2-(2-cloro-5-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 431 (compuesto de referencia)

40 A una mezcla de ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbox-amido)-4-clorobenzoico (3 g, 6,09 mmol) en THF (50 ml) se añadió EDCI (2,34 g, 12,18 mmol), HOBt (1,23 g, 9,13 mmol), DIPEA (5 ml) y 2-aminoetanol (0,56 g, 9,13 mmol) de forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua. El precipitado resultante se lavó con agua y EtOAc para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (2,52 g, rendimiento 77 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 535 [M + H]⁺

45 8-Bromo-N-(2-cloro-5-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (0,5 g, 0,933 mmol) se disolvió en 5 ml de piridina. La mezcla se agitó a 0 °C y anhídrido acético (0,2 g, 2 eq) se añadió gota a gota. Esta se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo mediante DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a vacío para dar el producto acetilado, acetato de 2-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzamido)etilo (0,45 g, rendimiento: 83 %). CL - EM: (ESI, m / z) = 577 [M + H]⁺

50 Una suspensión de acetato de 2-(3-(8-bromo-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzamido)etilo (400 mg, 0,69 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,045 mmol), Xantphos (40 mg, 0,069 mmol), MeNH₂HCl (70 mg, 1,04 mmol) y Na₂CO₃ (219 mg, 2,07 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se disolvió en 10 ml de THF / H₂O = 1 : 1. Se añadieron 0,14 g de NaOH. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se extrajo mediante DCM y se purificó por columna (EtOAc : MeOH = 10 : 1) para dar 431 (72,6 mg, rendimiento: 20 %) RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,50 (dd, $J = 6,0$, 10,0 Hz, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 5 H), 2,94 (s, 2 H), 2,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 514 [M + H]⁺

60 Ejemplo 432 N2-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 432 (compuesto de referencia)

65 Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,70 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,035 mmol), Xantphos (41 mg, 0,070 mmol),

MeSO₂(CH₂)₂NH₂-HCl (169 mg, 1,06 mmol) y Na₂CO₃ (224 mg, 2,11 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante 3 h. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1 : 5 como un disolvente en elución) para dar un sólido de color blanco que se lavó con DCM y se secó para dar 432 (121,3 mg, rendimiento: 27 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,73 - 6,60 (m, 8 H, NH, ArH), 4,75 - 3,02 (m, 18 H). CL - EM: (ESI, m / z) = 638 [M + H]⁺

Ejemplo 433 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-(1-metil-azetidín-3-il)-amina 433 (compuesto de referencia)

Éster terc-butilico del ácido 3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidina-1-carboxílico (300 mg, 0,54 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y LiAlH₄ se añadió en la solución. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se filtró para recoger la solución, se lavó por DCM (10 ml) y se separó por TLC (DCM / EtOAc = 10 : 1) para dar 433 (128,3 mg, rendimiento: 51 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,36 (s, 1 H), 8,28 - 7,95 (m, 2 H), 7,75 - 7,56 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,98 - 6,83 (m, 1 H), 6,73 - 6,55 (m, 1 H), 4,10 (m, 6 H), 3,55 (s, 1 H), 3,48 (s, 1 H), 3,02 (t, J = 8,0 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 467 [M + H]⁺

Ejemplo 434 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-oxetan-3-il-amina 434 (compuesto de referencia)

El compuesto 134 (200 mg, 0,5 mmol) se disolvió en THF, y oxetan-3-ona (252 mg, 0,35 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. Esta se enfrió hasta 0 °C, se añadió NaBH(CN)₃ (67 mg, 0,6 mmol). A continuación la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 0,5 h más a esta temperatura. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución. A continuación se añadió agua a la solución. Esta se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se separaron por TLC prep. (EtOAc / hexanos = 4: 1) para dar 434 (115 mg, rendimiento: 50 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,42 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,00 - 7,49 (m, 4 H), 7,12 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,85 - 4,83 (m, 1 H), 4,58 - 4,38 (m, 4 H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 6,4 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 454 [M + H]⁺

Ejemplo 435 Azetidín-3-il-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il)-amina 435 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (812 mg, 2,0 mmol), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (412 mg, 2,4 mmol), Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,20 mmol), X-phos (95 mg, 2,0 mmol), t-BuONa (460 mg, 4,0 mmol) y dioxano (4,0 ml) se añadieron a 10 ml de un tubo sellado, y la mezcla se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución y se añadió agua. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por columna (DCM / EtOAc = 10: 1) para dar éster terc-butilico del ácido 3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-di-hidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidina-1-carboxílico (703 mg, rendimiento: 64 %). RMN de ¹H (Acetona-d₆, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,38 - 7,27 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,29 - 4,09 (m, 6 H), 3,57 (s, 1 H), 3,02 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 1,34 (s, 9 H). ESI - EM: m / z = 553 [M + H]⁺

Éster terc-butilico del ácido 3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-azetidina-1-carboxílico (558 mg, 1,0 mmol) se disolvió en EtOAc (10 ml). Cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo (EtOAc-HCl, 10 ml) se añadió en gotas a la solución y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para recoger el sólido que se lavó con DCM (10 ml) para dar 435 (0,43 g, rendimiento: 87 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1 H), 7,74 - 7,72 (m, 1 H), 7,36 - 7,27 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,38 - 6,26 (m, 2 H), 4,11 - 4,09 (m, 6 H), 3,56 (s, 1 H), 3,02 (t, J = 4,8 Hz, 2 H). ESI - EM: m / z = 453 [M + H]⁺

Ejemplo 436 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 436 (compuesto de referencia)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (416 mg, 1,0 mmol) se disolvió en CH₃CN / H₂O (3 ml), Pd(dppf)₂Cl₂ (58 mg, 0,10 mmol), Cs₂CO₃ (658 mg, 2,0 mmol) se añadieron en 10 ml de un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con agua, se secó mediante Na₂SO₄, se concentró a vacío y se separó por TLC prep. (EtOAc / Hexanos = 1 : 3) para dar 436 (300 mg, rendimiento: 61 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,68 (s, 1 H), 8,43 - 8,34 (m, 1 H), 8,12 - 8,01 (m, 1 H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 - 7,78 (m, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 4,39 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 492 [M + H]⁺

Ejemplo 437 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-[5-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno 437 (compuesto de referencia)

El compuesto 436 (200 mg, 0,41 mmol) se disolvió en NMP (2 ml), N-Metil-piperazina (82 mg, 0,82 mmol) se añadió en este. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 150 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en DCM (20 ml). Y la capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se concentró a vacío y se separó por TLC prep. (EtOAc / Hexanos = 1 : 3) para dar 437 (72,1 mg, rendimiento: 31 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,759 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,47 (t, J = 11,8 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 - 7,53 (m, 2 H), 7,29 - 7,19 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 4,36 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,20 - 4,11 (m, 2 H), 3,74 - 3,68 (m, 2 H), 3,29 (s, 6 H), 2,76 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H). CL - EM (ESI): m / z = 572 [M + H]⁺

Ejemplo 438 N2-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N2-metil-N8-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]joxepin-2,8-dicarboxamida 438 (compuesto de referencia)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-((S)-2-hidroxiopropilcarbamoil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]joxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,73 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,037 mmol), Xantphos (42 mg, 0,073 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂HCl (175 mg, 1,095 mmol) y Na₂CO₃ (232 mg, 2,19 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante la noche. A continuación esta se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó por pre-TLC (con elución mediante DCM: MeOH = 10 : 1) para dar 438 (191,9 mg, rendimiento 42 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,74 (t, J = 5,2 Hz, 1 H, NH), 8,62 (t, J = 5,2 Hz, 1 H, NH), 8,12 - 7,44 (m, 6 H, ArH), 6,61 (s, 1 H, =CH), 4,77 (d, J = 4,8 Hz, 1 H, OH), 4,20 (s, 2 H, CH₂), 3,80 - 3,75 (m, 1 H, CH), 3,67 - 2,98 (m, 14 H, CH₃, CH₂), 1,05 (t, J = 6,0 Hz, 3 H, CH₃). CL - EM: (ESI, m / z) = 620 [M + H]⁺

Ejemplo 439 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-isobutiramida 439 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 240, ácido 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propiónico se hizo reaccionar con cloruro de amonio para dar 439. EM (ESI⁺) 464,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,3, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,39 (d, J = 1,7, 1 H), 7,17 (a, 1 H), 6,79 (a, 1 H), 5,93 - 5,74 (m, 1 H), 4,39 (t, J = 5,0, 2 H), 3,45 (t, J = 5,0, 2 H), 1,75 (s, 6 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H)

Ejemplo 440 2-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol 440 (compuesto de referencia)

De forma similar a lo que se describe en el Procedimiento General G: 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con una mezcla de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tributilestannil)-1H-imidazol y 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-5-(tributilestannil)-1H-imidazol para dar 440 después de la retirada de THP con HCl acuoso, una purificación por HPLC de fase inversa (55 mg). CL - EM: 437,1.

Ejemplo 441 2-{5-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol 441 (compuesto de referencia)

De forma similar a lo que se describe en el Procedimiento General G: 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con una mezcla de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tributilestannil)-1H-imidazol y 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-5-(tributilestannil)-1H-imidazol para dar 441 después de la retirada de THP con HCl acuoso, una purificación por HPLC de fase inversa (4,8 mg). CL - EM: 437,1.

Ejemplo 442 1-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol 442 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 2-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanol se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 442. EM (ESI⁺) 453,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,3, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,30 (d, J = 1,7, 1 H), 4,94 (t, J = 5,5, 1 H), 4,89 (t, J = 5,9, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,39 (t, J = 5,0, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,91 (q, J = 5,8, 2 H), 3,44 (t, J = 5,0, 2 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 443 Dimetilamida del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanosulfónico 443 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 320, sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y dimetilamida del ácido etenosulfónico se hicieron reaccionar. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2 % de MeOH en DCM) para dar 443 como un sólido de color castaño claro (117 mg, 75 %). CL - EM: R_T = 7,69 min, [M + H]⁺ = 503. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,31 (1 H, d, J = 8,17 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, J = 8,21, 1,86

Hz), 6,99 - 6,96 (1 H, m), 5,92 - 5,83 (1 H, m), 4,38 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 3,77 (2 H, t, J = 6,90 Hz), 3,74 - 3,64 (1 H, m), 3,39 (2 H, t, J = 5,06 Hz), 3,23 (2 H, t, J = 6,67 Hz), 3,00 - 2,92 (4 H, m), 2,87 (6 H, s), 1,60 (6 H, d, J = 6,64 Hz)

Ejemplo 444 2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-2-metil-propan-1-ona 444 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 318, sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-di-hidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y ácido 2-hidroxiisobutírico se hicieron reaccionar en DMF. La purificación por trituración con éter a continuación HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini C₁₈, gradiente 40 - 98 % de MeOH en H₂O + 0,1 % de HCO₂H) dio 444 como un sólido de color blanco (39 mg, 21 %). CL - EM: R_T = 11,04 min, [M + H]⁺ = 454. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,36 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,11 (1 H, dd, J = 8,22, 1,90 Hz), 7,00 - 6,96 (1 H, m), 5,92 - 5,83 (1 H, m), 4,74 (1 H, d, J = 9,42 Hz), 4,46 (1 H, t, J = 9,76 Hz), 4,39 (3 H, t, J = 5,47 Hz), 4,14 (1 H, s), 3,87 - 3,78 (1 H, m), 3,65 (1 H, s), 3,40 (2 H, t, J = 5,00 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,43 (6 H, s)

Ejemplo 445 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-sulfonil}-etanol 445 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 394, sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235, cloruro de 2-cloroetanosulfonilo, y 1,0 equivalentes de trietilamina se hicieron reaccionar para dar 445. CL - EM: R_T = 8,49 min, [M + H]⁺ = 476. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,29 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 8,06 - 8,03 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, J = 8,27, 1,86 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 1,82 Hz), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 4,36 - 4,26 (4 H, m), 4,10 - 3,94 (3 H, m), 3,45 - 3,35 (4 H, m), 2,72 - 2,65 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 1 Protón intercambiable no visto

Ejemplo 446 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-isobutiramida 446 (compuesto de referencia)

Una solución de 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-2-metil-propionitrilo (0,26 g, 0,6 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con carbonato de potasio (16 mg, 0,12 mmol) seguido por peróxido de hidrógeno (30 % ac., 0,33 ml) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 18 horas a continuación a 50 °C durante unas pocas horas más. Se añadió peróxido de hidrógeno adicional (33 ml, 30 % ac.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. Después del enfriamiento, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, la primera vez con un 0 - 10 % de MeOH en EtOAc a continuación la segunda vez con un 0 - 5 % de MeOH en DCM). La purificación adicional fue por HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini C₁₈, gradiente 30 - 40 % de MeOH en H₂O + 0,1 % de HCO₂H). Una solución del producto en una mezcla de cloroformo y DCM se trató con HCl 0,2 M en éter (0,32 ml) y a continuación se concentró a vacío para dar 446 (27 mg, 9 %). CL - EM: R_T = 7,41 min, [M + H]⁺ = 453. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 10,79 (1 H, s), 8,34 - 8,28 (1 H, m), 8,06 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 17,45 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 4,94 Hz), 7,27 - 7,16 (1 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,80 - 5,72 (1 H, m), 4,47 (1 H, td, J = 10,76, 4,67 Hz), 4,37 - 4,26 (3 H, m), 4,20 - 3,94 (3 H, m), 3,41 (2 H, q, J = 4,96 Hz), 1,55 - 1,45 (12 H, m)

Ejemplo 447 5-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 447 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona se hizo reaccionar con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 447. CL - EM: 467,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,35 - 5,18 (m, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,39 (dd, J = 17,6, 12,4 Hz, 2 H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 448 N2-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N2,N8-dimetil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2,8-dicarboxamida 448 (compuesto de referencia)

A una mezcla de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1,18 g, 9,13 mmol), DIPEA (5 ml), HATU (2,78 g, 7,31 mmol) en THF (60 ml) se añadió ácido 3-(8-bromo-N-metil-4,5-di-hidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamido)-4-clorobenzoico (3,00 g, 6,09 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío para dar 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (3,2 g, rendimiento 93 %). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,56 - 6,59 (m, 7 H, ArH), 4,76 - 4,48 (m, 4 H, 2CH₂), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,33 (s, 3 H, CH₃), 2,96 (t, J = 5,2 Hz, 2 H, CH₂)

Una suspensión de 8-bromo-N-(2-cloro-5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxamida (400 mg, 0,70 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,035 mmol), Xantphos (41 mg, 0,070 mmol),

MeNH₂HCl (71 mg, 1,06 mmol) y Na₂CO₃ (224 mg, 2,11 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de CO procedente de un balón durante 4 h, y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por pre-HPLC para dar 448 (121,4 mg, rendimiento 32 %). RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,45 (m, 1 H, NH), 7,98 - 7,44 (m, 6 H, ArH), 6,60 (s, 1 H, =CH), 4,75 (s.a., 2 H, CH₂), 4,48 (s.a., 2 H, CH₂), 4,20 (s, 2 H, CH₂), 3,30 (s, 3 H, CH₃), 2,99 (s, 2 H, CH₂), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3 H, CH₃). CL - EM: (ESI, m / z) = 546 [M + H]⁺

Ejemplo 449 Ácido {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-acético 449 (compuesto de referencia)

El compuesto 134 (800 mg, 2,0 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Este se agitó a 0 °C y se añadió NaH (58 mg, 2,4 mmol). A continuación la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 3-bromopropanoato de terc-butilo (502 mg, 2,4 mmol). Más tarde, esta se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución. A continuación se añadió agua a la solución. Esta se extrajo mediante DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se separaron por TLC prep. (DCM) para dar éster terc-butilico del ácido {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-acético (900 mg, rendimiento: 90 %) RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,06 - 6,93 (m, 4 H), 4,25 - 4,15 (m, 2 H), 4,08 - 3,99 (m, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 1,38 (s, 9 H). CL - EM (ESI): m / z = 512 [M + H]⁺

Éster terc-butilico del ácido {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-acético (900 mg, 1,76 mmol) se disolvió en dioxano-HCl (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró para recoger el sólido. El sólido resultante se lavó mediante DCM (10 ml) para dar 449 como sal de HCl (500 mg, rendimiento: 57 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,27 (s, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,61 - 7,62 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,95 (s, 2 H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,15 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,05 (t, J = 4,8 Hz, 2 H). CL - EM (ESI): m / z = 456 [M + H]⁺

Ejemplo 450 3-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-propano-1,2-diol 450 (compuesto de referencia)

3-Aminopropano-1,2-diol (400 mg, 4,4 mmol) se disolvió en EtOAc-HCl (20 ml). Y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para llegar al sólido de color blanco. El sólido de color blanco se añadió en 2, 2-dimetoxi-propano (10 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico (86 mg, 0,5 mmol) se añadió en la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se lavó mediante acetona para dar (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (350 mg, rendimiento: 46 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,08 (s, 2 H), 4,32 (s, 1 H), 4,05 (q, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,00 - 2,78 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H)

9-Cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azuleno (300 mg, 0,72 mmol), C-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metil-amina (101 mg, 0,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0,072 mmol), X-phos (34 mg, 0,072 mmol), t-BuONa (138 mg, 1,44 mmol) y dioxano (2 ml) se añadió en 10 ml de un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 112 °C durante 7 min bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró para recoger la solución. A continuación se añadió agua en la solución y se extrajo por DCM (3 x 50 ml); La capa orgánica combinada se secó mediante Na₂SO₄, se concentró a vacío, se separó por TLC (DCM) para dar {2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina (248 mg, rendimiento: 67 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1 H), 7,79 (q, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,76 - 7,55 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,52 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,12 - 3,81 (m, 5 H), 3,52 - 3,49 (m, 2 H), 2,96 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 1,87 (s, 2 H), 1,18 (d, 6 H) CL - EM (ESI): m / z = 512 [M + H]⁺

{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-il}-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina (240 mg, 0,52 mmol) se disolvió en dioxano-HCl (20 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se filtró para recoger el sólido. A continuación el sólido se lavó mediante DCM (10 ml) para dar 450 (130 mg, rendimiento: 53 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 1 H), 7,70 - 7,55 (m, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 4,15 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,67 - 3,03 (m, 8 H) CL - EM (ESI): m / z = 472 [M + H]⁺

Ejemplo 451 2-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino}-N,N-dimetil-acetamida 451 (compuesto de referencia)

El compuesto 448 (150 mg, 0,33 mmol) se disolvió en THF (20 ml), DIPEA (85 mg, 0,66 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol), dimetil-amina (83 mg, 0,66 mmol) se añadió en este. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se concentró a vacío, se separó por TLC para dar 451 (21 mg, rendimiento: 13 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,46 (s, 1 H), 8,35 - 8,31 (m, 1 H), 7,98 - 7,94 (m, 1 H), 7,90 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 1 H),

7,29 (s, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 7,14 - 7,00 (m, 1 H), 6,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,02 (m, 2 H). CL - EM (ESI): $m/z = 483$ [M + H]⁺

Ejemplo 452 2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1-tia-10-aza-benzo[e]azulen-9-ilamino]-acetamida 452 (compuesto de referencia)

El compuesto 448 (150 mg, 0,33 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron DIPEA (85 mg, 0,66 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol), (NH₄)₂CO₃ (64 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se disolvió en DCM (30 ml). La mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío y se separó por TLC prep. (EtOAc / MeOH = 10 : 1) para dar 452 (15 mg, rendimiento: 10 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 1 H), 7,82 - 7,73 (m, 1 H), 7,49 - 7,32 (m, 1 H), 7,28 - 7,21 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 3,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H). CL - EM (ESI): $m/z = 455$ [M + H]⁺

Ejemplo 453 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il]-N-(1-metil-azetidin-3-il)-isobutiramida 453 (compuesto de referencia)

A una solución de ácido 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il]-2-metil-propiónico (0,350 g, 0,000753 moles) y cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno, 0,38 ml, 0,0007534 moles) en cloruro de metileno seco (2,415 ml, 0,03767 moles) se añadió 1 gota de *N,N*-dimetilformamida (0,02917 ml, 0,0003767 moles). La solución se agitó durante 1 h a TA y se concentró a vacío. El cloruro de ácido se volvió a disolver en cloruro de metileno (1,739 ml, 0,02712 moles) y se añadió gota a gota a una solución de 1-metil-azetidin-3-ilamina (0,1198 g, 0,0007534 moles) y trietilamina (0,3255 ml, 0,002336 moles) en cloruro de metileno (1,739 ml, 0,02712 moles). La reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron salmuera y cloruro de metileno y la capa acuosa se extrajo 3 x con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 453 (90,1 mg) como un sólido de color castaño claro. EM (ESI⁺) 533,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1 H), 8,32 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 6,9$, 1 H), 7,51 (dd, $J = 8,3$, 1,8, 1 H), 7,40 (d, $J = 1,7$, 1 H), 5,84 (sept, $J = 6,4$, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 2,89 (t, $J = 7,3$, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,73 (s, 6 H), 1,56 (d, $J = 6,6$, 6 H)

Ejemplo 454 8-[1-[2-(3,3-Difluoro-azetidina-1-sulfonyl)-etil]-azetidin-3-il]-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 454 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 320, sal de TFA del 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y 1-etenosulfonyl-3,3-difluoroazetidina se hicieron reaccionar para dar 454 aislado como un sólido de color blanco (139 mg, 84 %). CL - EM: $R_T = 8,30$ min, [M + H]⁺ = 551. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,32 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, $J = 8,21$, 1,87 Hz), 6,97 (1 H, d, $J = 1,84$ Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,38 (2 H, t, $J = 5,05$ Hz), 4,31 (4 H, t, $J = 12,10$ Hz), 3,76 (2 H, t, $J = 6,86$ Hz), 3,75 - 3,63 (1 H, m), 3,43 - 3,36 (2 H, m), 3,23 (2 H, t, $J = 6,61$ Hz), 3,11 (2 H, t, $J = 7,01$ Hz), 2,92 (2 H, t, $J = 7,00$ Hz), 1,60 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz)

Ejemplo 455 (2-[3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-sulfonyl]-etil)-dimetil-amina 455 (compuesto de referencia)

A una suspensión de 8-(1-etenosulfonyl-azetidin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (75 mg, 0,17 mmol) en IMS (2 ml) se añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 158 μ l, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla se concentró a vacío para dar un volumen bajo y se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se combinó con un lote previo del compuesto deseado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 2 % de MeOH en DCM) para dar 455 como un sólido de color blanco (43 mg, 34 %). CL - EM: $R_T = 8,51$ min, [M + H]⁺ = 503. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,36 (1 H, d, $J = 8,20$ Hz), 7,90 (1 H, s), 7,16 (1 H, dd, $J = 8,24$, 1,92 Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 1,88$ Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,39 (2 H, t, $J = 5,04$ Hz), 4,26 (2 H, t, $J = 8,23$ Hz), 4,10 (2 H, t, $J = 7,33$ Hz), 3,81 - 3,74 (1 H, m), 3,40 (2 H, t, $J = 5,05$ Hz), 3,22 - 3,14 (2 H, m), 2,81 (2 H, t, $J = 7,47$ Hz), 2,29 (6 H, s), 1,61 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz)

Ejemplo 456 4-Isopropil-5-[8-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 456 (compuesto de referencia)

De forma similar a como se describe en el Procedimiento General C, 5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona se hizo reaccionar con 1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC de fase inversa dio 456. CL - EM: 479,1

Ejemplo 457 1-[3-(5-Cloro-2-[8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-di-hidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-imidazol-1-il)-azetidin-1-il]-etanona 457 (compuesto de referencia)

A una solución de éster terc-butilico del ácido 3-(2-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-azetidina-1-carboxílico (90,0 mg, 0,179 mmol) en N,N-Dimetilformamida (3,35 ml, 43,3 mmol) se añadió N-Clorosuccinimida (19 mg, 0,14 mmol) y 1,00 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,018 ml). La reacción se agitó a ta 4 h. La reacción se interrumpió con agua a continuación se extrajo con EtOAc 3 x. La capa orgánica se secó Na₂SO₄, se concentró. El producto en bruto se purificó por columna isco para dar éster terc-butilico del ácido 3-(5-Cloro-2-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-azetidina-1-carboxílico (EtOAc / Hep con elución al 75 %). EM: (ESI+) = 483,1

Éster terc-butilico del ácido 3-(5-Cloro-2-{8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-imidazol-1-il)-azetidina-1-carboxílico se desprotegió y se acetiló para dar 457 EM: (ESI+) = 539,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 2 H), 6,72 - 6,61 (m, 1 H), 4,74 - 4,69 (m, 3 H), 4,44 - 4,32 (m, 4 H), 4,04 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,84 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 459 1-(4-{2-[2-(2-Hidroxi-propil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol 459 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 1-[5-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propan-2-ol se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 459. EM (ESI+) 467,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,3, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,30 (d, J = 1,7, 1 H), 4,95 (d, J = 5,3, 1 H), 4,82 (dd, J = 13,3, 7,5, 1 H), 4,76 - 4,66 (m, 2 H), 4,46 - 4,32 (m, 2 H), 4,28 - 4,14 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,44 (t, J = 5,0, 2 H), 1,16 (d, J = 6,3, 3 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 460 2-Metil-1-(4-{2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-propan-2-ol 460 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-bromo-2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 460. EM (ESI+) 522,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J = 8,3, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,7, 1 H), 7,30 (d, J = 1,6, 1 H), 4,95 (t, J = 6,5, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 4,39 (t, J = 5,0, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,45 (t, J = 5,0, 2 H), 3,43 - 3,38 (m, 4 H), 2,82 (t, J = 6,5, 2 H), 2,46 - 2,35 (m, 4 H), 1,10 (s, 6 H).

Ejemplo 461 Oxetan-3-il-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etil]-amina 461 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 1-(2-cloroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 G, 5,2 mmol) en 30 ml de DMSO se añadió carbonato de cesio (6,73 G, 20,6 mmol) y bromuro de 2-cloroetil (0,854 ml, 10,3 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción a continuación se diluyó con un gran volumen de EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua x 1, solución salina x 1, a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-(2-cloroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un sólido.

Etapas 2: 8-[1-(2-cloro-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

A una solución del 8-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 51 (2,00 g, 34,75 mmol) y 1-(2-cloroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 8 ml de acetonitrilo se añadieron 7 ml de 2 M de carbonato de potasio en agua seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,55 G, 0,476 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó en un microondas de Biotage a 140 C durante 10 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró para retirar un precipitado de color negro, a continuación se lavó con agua x 1, solución salina x 1, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por MPLC sobre una columna de sílice de 12 gramos, eluyendo con un 10 - 80 % de EtOAc / heptanos para dar 8-[1-(2-cloro-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,6 g) como un polvo de color amarillo.

Etapas 3:

A una solución de 8-[1-(2-cloro-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,200 g, 0,416 mmol) y 3-oxetanamina (0,608 g, 2,08 mmol) en 5 ml de DMF se añadió carbonato de potasio (0,287 g, 2,08 mmol) y yoduro de potasio (0,069 g, 0,416 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante aproximadamente 4 horas. El calentamiento se aumentó hasta 70 C y la reacción se

continuó otras 15 horas para dar el producto deseado tal como se determina por CL - EM. El material en bruto se purificó por RP-HPLC para dar limpiamente 461. EM: (ESI+) = 518,3

Ejemplo 462 1-[4-(2-[2-(1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol 462

1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico se hizo reaccionar con éster bencílico del ácido 4-Hidrazino-piperidina-1-carboxílico para dar 8-bromo-2-(2-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) 432,0 / 434,0.

A una solución de 8-bromo-2-(2-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,216 g, 0,000500 moles) en cloruro de metileno (6,227 ml, 0,09715 moles) se añadió (terc-butil-dimetil-silanilo)-acetaldehído (0,2855 ml, 0,001499 moles) y ácido acético (0,002841 ml, 4,996 E-5 moles) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0,3177 g, 0,001499 moles). La reacción se agitó a TA durante 5 horas. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N. Se añadió cloruro de metileno y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 - 10 % de MeOH en DCM) para dar 8-Bromo-2-(2-[1-(2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (117 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI+) 590,2 / 592,2.

Siguiendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-(2-[1-(2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 1-[4-(2-(2-[1-(2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol. EM (ESI+) 650,3

A una solución de 1-[4-(2-(2-[1-(2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-piperidin-4-il)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol (0,150 g, 0,000231 moles) en metanol (2,0 ml, 0,049 moles) se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 1 ml, 0,00025 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 462 (31,1 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI+) 536,2

Ejemplo 463 1-Isopropil-5-{8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidín-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina 463 (compuesto de referencia)

Una suspensión de éster bencílico del ácido (1-isopropil-5-{8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidín-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-carbámico (157 mg, 0,25 mmol) en IMS (25 ml) se trató con una pasta de paladio sobre carbono (50 mg, 50 % en agua) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. Se añadió más paladio sobre carbono y la mezcla se agitó durante otras 18 horas antes de filtrarse a través de celite. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini C₁₈, gradiente 10 - 90 % de MeOH en H₂O + 0,1 % de HCO₂H) para dar 463 como un sólido de color blanco después de la liofilización (43 mg, 35 %). CL - EM: R_T = 6,30 min, [M + H]⁺ = 489. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,22 (1 H, d, J = 8,18 Hz), 7,14 (1 H, dd, J = 8,25, 1,81 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,67 - 5,59 (1 H, m), 5,54 (2 H, s), 4,30 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,63 - 3,50 (3 H, m), 3,10 (4 H, t, J = 6,28 Hz), 3,01 (3 H, s), 2,78 (2 H, t, J = 6,83 Hz), 1,42 (6 H, d, J = 6,58 Hz). 2 Protones ocultos por pico de agua

Ejemplo 464 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-N-metil-isobutiramida 464 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 319, una suspensión de sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) y 2-bromo-2,N-dimetil-propion-amida en carbonato de cesio y DMF se hicieron reaccionar a 80 °C para dar 464 aislado como un sólido de color blanco (33 mg, 17 %). CL - EM: R_T = 7,62 min, [M + H]⁺ = 467. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,27 (1 H, d, J = 8,17 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,16 (1 H, dd, J = 8,20, 1,82 Hz), 6,96 (1 H, s), 5,83 - 5,73 (1 H, m), 4,32 (2 H, t, J = 5,01 Hz), 3,53 (2 H, s), 3,39 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 2,58 (3 H, d, J = 4,63 Hz), 1,50 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,06 (6 H, s). 3 Protones ocultos por pico de agua

Ejemplo 465 Metilamida del ácido 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanosulfónico 465 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 320, sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y N-metil eteno sulfonamida se hicieron reaccionar para dar 465. CL - EM: R_T = 7,25 min, [M + H]⁺ = 489. RMN de ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,31 (1 H, t, J = 8,17 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,21, 1,88 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 1,83 Hz), 5,93 - 5,83 (1 H, m), 4,91 (1 H, s), 4,38 (2 H, t, J = 5,03 Hz), 3,76 (2 H, t, J = 7,01 Hz), 3,72 - 3,62 (1 H, m), 3,41 - 3,34 (2 H, m), 3,25 (2 H, t, J = 6,71 Hz), 3,08 - 3,02 (2 H, m), 2,99 - 2,91 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 1,60 (6 H, d, J = 6,78 Hz)

Ejemplo 466 2-(5-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)-propan-1-ol 466 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, éster 2-[5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propílico se hizo reaccionar con 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol para dar 466. EM (ESI+) 467,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,44 (dd, $J = 8,3$, 1,8, 1 H), 7,30 (d, $J = 1,7$, 1 H), 5,86 - 5,74 (m, 1 H), 4,95 (t, $J = 5,4$, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,2$, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,86 (ddd, $J = 10,9$, 7,9, 5,7, 1 H), 3,78 - 3,71 (m, 1 H), 3,44 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,50 (d, $J = 6,7$, 3 H), 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo 467 2-(4-{2-[2-(2-Morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol 467 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 258, 8-bromo-2-[2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 1-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar 467. EM (ESI+) 494,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,38 (dd, $J = 8,3$, 1,7, 1 H), 7,30 (d, $J = 1,7$, 1 H), 4,95 (t, $J = 6,5$, 2 H), 4,91 (t, $J = 5,3$, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,16 (t, $J = 5,7$, 2 H), 3,77 (q, $J = 5,6$, 2 H), 3,51 - 3,38 (m, 6 H), 2,82 (t, $J = 6,5$, 2 H), 2,46 - 2,36 (m, 4 H)

Ejemplo 468 1-(4-(2-(3-amino-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4,5-dihidro-benzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 468 (compuesto de referencia)

A una suspensión rápidamente agitada de 2-Metil-isotiourea (13,0 g, 144,1 mmol) en DCM (200 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (100 ml, 2 N) La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua helada y a continuación se añadió una solución de Boc₂O (8,6 g, 65 mmol) en DCM (50 ml) gota a gota a lo largo de 1 hora. Después de agitar durante la noche, a la mezcla se añadió agua (100 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró para dar 7,1 g de N-Boc-2-Metil-isotiourea. Rendimiento: 26 %. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2,44 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H). CL - EM: $m/z = 191$ [M + H⁺] Una mezcla de ácido 8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carboxílico (10,0 g, 30,3 mmol), EDCI (7,5 g, 36,4 mmol) en DCM (200 ml) se agitó a TA durante 10 min, a continuación DMAP (7,39 g, 60,6 mmol) se añadió mediante una porción. 10 minutos más tarde, se añadió N-Boc-2-Metil-isotiourea (6,9 g, 36,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Después de la retirada del disolvente, el residuo se trató con metanol / agua (20 ml, 1: 1) para dar 10,2 g de N'-8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonil-N-Boc-carbamimidotoato de metilo. Rendimiento: 67 %. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,3 (s, 1 H), 7,95 - 7,51 (m, 2 H), 7,35 - 6,94 (m, 2 H), 4,28 - 4,25 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,51 - 1,45 (s, 9 H). CL - EM: $m/z = 497$ [M + H⁺]

Una mezcla de N'-8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-carbonil-N-Boc-carbamimidotoato (100 mg, 0,2 mmol), DIPEA (260 mg, 2 mmol), sal de HCl de isopropil-hidrazina (30 mg, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y a continuación se purificó por pre-TLC para dar 65 mg de 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-N-Boc-amina. Rendimiento: 64 %. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48 - 7,46 (m, 1 H), 7,20 - 7,16 (m, 1 H), 7,16 - 7,09 (m, 3 H), 4,82 - 4,79 (m, 1 H), 4,29 - 4,26 (m, 2 H), 3,18 - 3,19 (m, 2 H), 1,52 - 1,50 (s, 6 H), 1,45 - 1,40 (m, 9 H). CL - EM: $m/z = 505$ [M + H⁺]

Una mezcla de 5-(8-bromo-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-N-Boc-amina (500 mg, 0,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (72 mg, 0,099 mmol), carbonato de cesio (644 mg, 2,0 mmol), 2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (318 mg, 1,19 mmol) en DME-H₂O (15 ml, 3: 1) se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por columna (con elución con Hexanos: EtOAc = 2: 1) para dar 110 mg (rendimiento = 20 %) de 468 protegido con Boc y aproximadamente 20 mg de 468. 468 protegido con Boc (110 mg, 0,2 mmol) se disolvió en metanol, y HCl-metanol (4 moles / l, 20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por pre-TLC para dar 70 mg de 468, rendimiento: 76 %. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 - 7,11 (m, 2 H), 4,81 - 4,74 (m, 1 H), 4,32 - 4,30 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,23 - 3,20 (m, 2 H), 1,51 - 1,48 (m, 6 H), 1,52 - 1,50 (s, 6 H), 1,18 - 1,14 (m, 6 H). CL - EM: $m/z = 464$ [M + H⁺]

Ejemplo 469 2-Amino-1-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-2-metil-propan-1-ona 469 (compuesto de referencia)

A una solución de éster terc-butílico del ácido (2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico (203 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a continuación se concentró a vacío. El sólido residual se trituró con éter, se retiró por filtración y se secó al aire antes de disolverse en DCM. La solución orgánica se lavó (una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua y a continuación salmuera), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se liofilizó a partir de MeOH / H₂O para dar 469 como un sólido de color

blanco (116 mg, 71 %). CL - EM: $R_T = 8,13$ min, $[M + H]^+ = 453$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,30 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,06 (1 H, s), 7,18 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,86$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J = 1,82$ Hz), 5,82 - 5,74 (1 H, m), 4,79 (1 H, s), 4,42 (1 H, s), 4,33 (2 H, t, $J = 5,13$ Hz), 4,19 (1 H, s), 3,77 - 3,70 (2 H, m), 3,39 (2 H, t, $J = 5,02$ Hz), 1,74 (2 H, s), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,17 (6 H, s)

Ejemplo 470 N-Isopropil-2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-acetamida 470 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento de 319, una suspensión de sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) y N-isopropil-2-cloroacetamida dio 470 aislado como un sólido de color amarillo (91 mg, 26 %). CL - EM: $R_T = 3,31$ min, $[M + H]^+ = 467$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,26 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, $J = 8,06$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,83$ Hz), 6,99 (1 H, d, $J = 1,78$ Hz), 5,83 - 5,73 (1 H, m), 4,35 - 4,29 (2 H, m), 3,86 - 3,80 (1 H, m), 3,69 - 3,58 (3 H, m), 3,41 - 3,35 (2 H, m), 3,18 (2 H, d, $J = 6,73$ Hz), 3,00 (2 H, s), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,03 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz)

Ejemplo 471 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-1-morfolín-4-il-etanona 471 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento de 319, una suspensión de sal de TFA del 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 (200 mg, 0,42 mmol) y 4-(2-cloroacetil)morfolina dio 471 aislado como un sólido de color amarillo (79 mg, 22 %). CL - EM: $R_T = 3,17$ min, $[M + H]^+ = 495$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,25 (1 H, d, $J = 8,17$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,82$ Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 1,77$ Hz), 5,82 - 5,73 (1 H, m), 4,35 - 4,29 (2 H, m), 3,67 - 3,56 (2 H, m), 3,58 - 3,45 (5 H, m), 3,44 - 3,34 (6 H, m), 3,31 (2 H, s), 3,16 (2 H, t, $J = 6,11$ Hz), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz)

Ejemplo 472 N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-acetamida 472 (compuesto de referencia)

Una solución de sal de TFA del ácido {3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-acético (228 mg, 0,42 mmol), EDCI (97 mg, 0,50 mmol) y HOBT (68 mg, 0,50 mmol) en THF (3 ml) se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 1-amino-2-metil-propan-2-ol (42 mg, 0,47 mmol) y diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,05 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió otra porción de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, EDCI, HOBT, DIPEA y THF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 10 % de MeOH en DCM) para dar 472 como un sólido de color blanco (92 mg, 44 %). CL - EM: $R_T = 3,14$ min, $[M + H]^+ = 497$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,26 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 8,06 (1 H, s), 7,44 (1 H, t, $J = 6,04$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,80$ Hz), 7,01 (1 H, d, $J = 1,75$ Hz), 5,82 - 5,74 (1 H, m), 4,51 (1 H, s), 4,32 (2 H, t, $J = 5,03$ Hz), 3,73 - 3,60 (3 H, m), 3,39 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 3,26 - 3,16 (2 H, m), 3,10 (2 H, s), 3,02 (2 H, d, $J = 6,03$ Hz), 1,50 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz), 1,01 (6 H, s)

Ejemplo 473 4-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 473 (compuesto de referencia)

Un vial de microondas se cargó con una mezcla de aproximadamente 1 : 1 de 4-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2,5-dimetil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (41 mg), 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol (33 mg, 0,13 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$.DCM (3,5 mg, 0,004 mmol), carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmol), THF (1 ml) y agua (0,2 ml). El vial se selló y la mezcla se evacuó y se purgó con argón (x 3). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 horas a continuación se añadieron 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol adicional (15 mg) y $PdCl_2(dppf)_2$.DCM (4 mg), el vial se volvió a cargar con argón al igual que antes y la agitación a 80 °C se continuó durante 20 horas más. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 4 % de MeOH en DCM) para dar 473 como un sólido de color blanco (12 mg, 27 %). CL - EM: $R_T = 4,14$ min, $[M + H]^+ = 453$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,14 (1 H, d, $J = 8,26$ Hz), 8,08 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,33 (1 H, dd, $J = 8,26, 1,84$ Hz), 7,22 (1 H, d, $J = 1,82$ Hz), 4,68 (1 H, s), 4,31 (2 H, t, $J = 5,01$ Hz), 3,98 (2 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,28 (2 H, m), 2,65 (3 H, s), 1,04 (6 H, s)

Ejemplo 474 4-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 474 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 473, una mezcla de 4-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 4-(8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-2-isopropil-5-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propan-2-ol se hicieron reaccionar para dar 474 aislado como un sólido de color blanco (34 mg, 59 %). CL - EM: $R_T = 4,79$ min, $[M + H]^+ = 481$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,15 (1 H, d, $J = 8,26$ Hz), 8,08 (1 H, s), 7,87 (1 H, d,

J = 0,74 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 8,26, 1,84 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 1,82 Hz), 4,68 (1 H, s), 4,38 - 4,28 (3 H, m), 3,99 (2 H, s), 3,28 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 1,29 (6 H, t, J = 6,68 Hz), 1,05 (6 H, s)

Ejemplo 475 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il]-acetamida 475 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (250 mg, 0,49 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió trietilamina (157 µl, 1,13 mmol) seguido por 2-bromoacetamida (81 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 42 horas antes de diluirse con MeOH y agua. El DCM se retiró a vacío para dar una suspensión. El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH a continuación éter para dar 475 como un sólido de color blanco apagado (160 mg, 72 %). CL - EM: R_T = 3,17 min, [M + H]⁺ = 453. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,23 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,17 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 7,07 - 7,02 (1 H, m), 6,90 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 5,81 - 5,71 (1 H, m), 4,35 - 4,28 (2 H, m), 3,37 (2 H, s), 2,90 - 2,79 (4 H, m), 2,13 (2 H, dd, J = 8,92, 8,51 Hz), 1,77 - 1,67 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,58 Hz). 1 Protón oculto por picos de disolvente

Ejemplo 476 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 476 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 320, sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 y metil vinil sulfona se hicieron reaccionar, con la adición de DCM para ayudar a la disolución. La adición de una mezcla de metanol, etanol y agua seguido por la retirada a vacío del DCM precipitó el producto a partir de la mezcla de reacción. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 476 como un sólido de color blanco apagado (175 mg, 71 %). CL - EM: R_T = 3,30 min, [M + H]⁺ = 502. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,23 (1 H, d, J = 8,20 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,25, 1,78 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,74 Hz), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 4,33 - 4,27 (2 H, m), 3,37 (2 H, t, J = 5,06 Hz), 3,02 (3 H, s), 2,97 (2 H, s), 2,70 (2 H, s), 2,03 (2 H, s), 1,75 (2 H, d, J = 12,38 Hz), 1,67 - 1,55 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 3 Protones ocultos por picos de disolvente

Ejemplo 477 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona 477 (compuesto de referencia)

A 330 (0,075 g, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,1 ml, 0,55 mmol) y fluoruro de cesio (0,084 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a 80 °C durante 2 días al tiempo que se supervisaba por CL - EM. A la mezcla de reacción se añadió bromo-2-metoxietano (1 ml, 7,2 mmol) y fluoruro de cesio (1,0 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a 80 °C durante 2 días antes del enfriamiento, de la concentración bajo presión reducida y de la dilución con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO₄ y de la concentración bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 477 (21 mg, 24 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (d, J = 2,3, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,73 - 7,55 (m, 3 H), 7,08 (d, J = 8,4, 1 H), 6,34 (t, J = 6,9, 1 H), 5,95 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 4,16 (t, J = 5,3, 2 H), 3,66 (t, J = 5,3, 2 H), 3,46 (t, J = 5,0, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 464,1 (M + H)

Ejemplo 478 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 478 (compuesto de referencia)

A 330 (0,075 g, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,1 ml, 0,55 mmol) y fluoruro de cesio (0,084 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a 80 °C durante 2 días al tiempo que se supervisaba por CL - EM. A la mezcla de reacción se añadió bromo-2-metoxietano (1 ml, 7,2 mmol) y fluoruro de cesio (1,0 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a 80 °C durante 2 días antes del enfriamiento, de la concentración bajo presión reducida y de la dilución con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO₄ y de la concentración bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 478 (5 mg, 6 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 2,3, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,9, 1,8, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,4, 1,8, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,13 (dd, J = 7,7, 5,0, 2 H), 5,73 (dt, J = 13,1, 6,6, 1 H), 4,51 - 4,38 (m, 4 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 3,48 (t, J = 5,0, 2 H), 3,18 (d, J = 14,6, 3 H), 1,55 - 1,46 (m, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 464,1 (M + H)

Ejemplo 479 3-[8-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il]-1,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona 479 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-3,5,5-trimetilimidazolidin-2-ona

Una mezcla de 0,254 g (0,65 mmol) de 1-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetil-imidazolidin-2-ona a partir del Ejemplo 429, y 50,0 mg (1,25 mmol) de dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se agitó durante 20 min. 0,062 ml (1,00 mmol) de yoduro de metilo se añadió en una porción a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante 30 min y se vertió en

10 ml de ácido clorhídrico ac. 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con hexano y el precipitado resultante se filtró y se lavó con hexano. Rendimiento 260 mg (98 %). EM (ESI+): 408,1

5 Etapa 2:

1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-3,5,5-trimetilimidazolidin-2-ona se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol para dar 479. Rendimiento 33 %. EM (ESI) : 468,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,17 (d, $J = 8,2$, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J = 8,2$, 1,8, 1 H), 7,22 (d, $J = 1,7$, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,31 (t, $J = 4,9$, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,35 (d, $J = 5,6$, 2 H), 3,19 (t, $J = 5,0$, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,72 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 480 1-(3-{4-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-il)-2-metil-propan-2-ol 480 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 114, 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-azetidina-1-carboxílico que se trató con un ácido por medio del Procedimiento General F para dar 8-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno.

A una pasta de 8-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,232 g, 0,000519 moles) en metanol (3,0 ml, 0,074 moles) se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,108 ml, 0,000623 moles) a continuación óxido de isobutileno (0,330 ml, 0,0037 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 480 (24,3 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 520,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1 H), 8,31 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,3$, 1,8, 1 H), 7,35 (d, $J = 1,8$, 1 H), 5,86 - 5,68 (m, 1 H), 4,97 (p, $J = 6,9$, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,79 (dd, $J = 8,0$, 7,3, 2 H), 3,49 (dd, $J = 8,0$, 6,8, 2 H), 3,44 (t, $J = 5,0$, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,53 (d, $J = 6,6$, 6 H), 1,08 (s, 6 H).

Ejemplo 481 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-oxazol-2-ilmetil-azetidina-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 481 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 423, una suspensión de sal de TFA del 8-azetidina-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 235 y oxazol-2-carbaldehído se hicieron reaccionar. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 6 % de NH_3 2 N / MeOH en DCM) para dar un aceite. El aceite se trituró con éter, el sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con éter para dar 481 como un sólido de color crema (81 mg, 44 %). CL - EM: $R_T = 3,21$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 449$. RMN de ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 8,30 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, $J = 0,84$ Hz), 7,08 (1 H, dd, $J = 8,21$, 1,86 Hz), 7,06 (1 H, d, $J = 0,83$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 1,83$ Hz), 5,93 - 5,84 (1 H, m), 4,38 (2 H, t, $J = 5,06$ Hz), 3,87 (2 H, t, $J = 7,32$ Hz), 3,80 (2 H, s), 3,78 - 3,69 (1 H, m), 3,41 - 3,34 (4 H, m), 1,60 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz)

Ejemplo 482 Éster mono-(2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etilico) del ácido fosfórico 482 (compuesto de referencia)

Éster 2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-pirazol-1-il}-etilico del éster dibencílico del ácido fosfórico (180 mg, 0,26 mmol) se disolvió en metanol : EtOAc (1 : 1, 6 ml) y la solución se lavó abundantemente con burbujeo de nitrógeno. Se añadió hidróxido de paladio (5 % sobre carbono, 40 mg) y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, balón) durante la noche al tiempo que se agitaba rápidamente. La filtración sobre celite y la concentración del filtrado dio 482. La liofilización de una solución en acetonitrilo y 1 % de NH_4OH en agua dio 482 como la sal de bis-amonio.

Ejemplo 483 2-{4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-isobutiramida 483 (compuesto de referencia)

2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propionitrilo (346 mg, ~ 50 % puro, -0,40 mmol) se trató con ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas a continuación se diluyó con trocitos de hielo (~ 50 ml) y se hizo básica con carbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con un 10 % de MeOH en DCM (x 4) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 5 % de MeOH en DCM la primera vez a continuación 0 - 100 % de EtOAc en DCM) para dar 483 como un sólido de color blanco (36 mg, 19 %). CL - EM: $R_T = 3,28$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 481$. RMN de ^1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 9,54 (1 H, s), 8,27 (1 H, d, $J = 8,13$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,05 (1 H, d, $J = 8,29$ Hz), 6,90 (1 H, s), 5,81 - 5,73 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 3,41 - 3,30 (4 H, m), 3,12 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,13 (2 H, d, $J = 13,80$ Hz), 1,99 (1 H, d, $J = 13,56$ Hz), 1,72 (1 H, s), 1,50 (12 H, d, $J = 6,50$ Hz). 1 Protón oculto por pico de agua

Ejemplo 484 dietil-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etil]-amina 484 (compuesto de referencia)

A un vial de reacción cargado con 2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanol 150 (0,250 g, 0,540 mmol) se añadió 4 ml DCM para dar una pasta. A continuación, peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona, 0,2522 g, 0,594 mmol) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA con supervisión por CL - EM. La conversión completa se vio después de un tiempo de reacción de 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua para dar un precipitado de color blanco. Este sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con EtOAc y se secó a alto vacío para dar el aldehído intermedio, 2-(4-{2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il}-pirazol-1-il)-etanal. A una suspensión del aldehído (0,160 g, 0,347 mmol) y dietilamina (0,127 g, 1,74 mmol) en 1,0 ml de DCM se añadió ácido acético (0,0198 ml, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 hora. Por último, cianoborohidruro de sodio (0,0350 g, 0,556 mmol) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 45 minutos con una conversión completa en producto tal como se determina por CL - EM. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM, se lavó con agua y solución salina y se concentró para dar un sólido que se purificó por RP-HPLC para dar 484. EM: (ESI+) = 518,2

Ejemplo 485 1-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona 485 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 2-Bromo-2-metilpropanoil isocianato

Cloruro de oxalilo (0,61 ml, 7,2 mmol) se añadió a una mezcla de 0,996 g (6,00 mmol) 2-bromo-2-propionamida en 35 ml de dicloroetano. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y a continuación se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a vacío 6,5 kPa a 37 °C dando 1,25 g de 2-Bromo-2-metilpropanoil isocianato que a continuación se usó sin purificación adicional.

Etapas 2: 2-Bromo-2-metil-N-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)carbamoilpropanamida

Una mezcla de 1250 mg (4,20 mmol) de 2-amino-8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepina en tetrahidrofurano (6,75 ml, 83,2 mmol) se mezcló con 1,25 g (6,00 mmol, 1,42 eq.) de 2-bromo-2-metilpropanoil isocianato en bruto y se agitó durante 20 horas. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con etil éter y se secó al aire para dar 2-Bromo-2-metil-N-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)carbamoilpropanamida. Peso 2,21 g (75 %). EM (ESI+): 488,0

Etapas 3: 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 1,002 g (2,048 mmol) de 2-bromo-2-metil-N-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)carbamoilpropanamida y 1,660 g (5,11 mmol) de carbonato de cesio en 100 ml de N,N-Dimetilformamida se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a alto vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El pH se ajustó a 5 mediante la adición de un 5 % de ácido cítrico ac. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 1-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo-[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona como un polvo de color blanco apagado que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional. Rendimiento 0,812 g (97 %). EM (ESI+): 408,1

Etapas 4:

1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-di-ona se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol bajo condiciones de reacción de Suzuki para dar 485. Rendimiento 12 % EM (ESI+): 468,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1 H), 8,16 (t, J = 8,8, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,8, 1 H), 7,24 (d, J = 1,8, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,33 (t, J = 4,9, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,25 (t, J = 5,0, 2 H), 1,78 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 486 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-imidazol-1-il}-etanol 486 (compuesto de referencia)

Una solución de 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 (0,100 g, 0,000256 moles) y acetato de potasio (0,07524 g, 0,0007667 moles) en dimetil sulfoxido (0,8343 ml, 0,01176 moles) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se purgó de forma minuciosa con nitrógeno. Se añadieron boronato de éster de bispinacol (0,07139 g, 0,0002811 moles;) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (0,02087 g, 2,556 E-5 moles) y la reacción se calentó hasta 85 °C bajo una atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y cloruro de metileno y la mezcla se extrajo 3 x con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La totalidad se cargó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 - 10 % de MeOH en DCM) para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (89 mg) como un sólido de color amarillo. EM (ESI+) 439,2.

Siguiendo el procedimiento para 258, 4-Bromo-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol se hizo reaccionar con 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno para dar 486. EM (ESI+) 423,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 1,0$, 1 H), 7,68 (d, $J = 0,9$, 1 H), 7,58 (dd, $J = 8,3$, 1,7, 1 H), 7,44 (d, $J = 1,7$, 1 H), 5,95 - 5,74 (m, 1 H), 5,00 (t, $J = 5,2$, 1 H), 4,39 (t, $J = 5,0$, 2 H), 4,03 (t, $J = 5,4$, 2 H), 3,70 (q, $J = 5,3$, 2 H), 3,44 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,56 (d, $J = 6,6$, 6 H)

Ejemplo 487 8-(2-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 487 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 487 (0,226 g, 20 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,33 - 8,18 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 7,54 - 7,45 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 1,5$, 1 H), 5,96 - 5,75 (m, 1 H), 4,44 (t, $J = 5,0$, 2 H), 3,49 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,90 - 1,28 (m, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 408,12 (M + H)

Ejemplo 488 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona 488 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos para 330, 487 se trató con HCl para dar 488 0,086 g, 37 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,12 (d, $J = 4,0$, 1 H), 7,79 (dd, $J = 7,0$, 2,0, 1 H), 7,67 - 7,58 (m, 2 H), 7,42 (d, $J = 5,9$, 1 H), 6,32 (t, $J = 6,7$, 1 H), 5,85 (dt, $J = 13,1$, 6,5, 1 H), 4,41 (dd, $J = 13,4$, 8,4, 2 H), 3,46 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,56 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 406,1 (M + H)

Ejemplo 489 1-Isopropil-3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona 489 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 477, el compuesto 330 y 2-yodopropano se hicieron reaccionar para dar 489 (0,018 g, 12 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, $J = 2,3$, 1 H), 8,20 - 8,01 (m, 1 H), 7,77 (dd, $J = 6,9$, 1,9, 1 H), 7,62 (ddd, $J = 10,8$, 7,7, 2,2, 2 H), 7,08 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,41 (t, $J = 6,9$, 1 H), 6,11 - 5,79 (m, 1 H), 5,20 (dt, $J = 13,8$, 6,9, 1 H), 4,55 - 4,22 (m, 2 H), 3,46 (t, $J = 5,0$, 2 H), 1,56 (t, $J = 7,5$, 6 H), 1,36 (d, $J = 6,8$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 448,2 (M + H)

Ejemplo 490 (S)-2-Hidroxi-1-{3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-il}-propan-1-ona 490 (compuesto de referencia)

Zinc (0,9862 g, 0,01508 moles) se agitó en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida desgasificada bajo una atmósfera de N_2 . Se añadieron clorotrimetilsilano (0,164 ml, 0,00129 moles) y 1,2-dibromoetano (0,0928 ml, 0,00108 moles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Éster terc-butílico del ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico (3,05 g, 0,0108 moles) en *N,N*-dimetilacetamida desgasificada (24,00 ml, 0,2581 moles;) se añadió lentamente y la reacción turbia se agitó a TA durante 1,5 h.

Una solución de 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (2,704 g, 0,006671 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml, 0,2 moles) se desgasificó con N_2 durante 5 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (0,2729 g, 0,0003342 moles) y yoduro de cobre (I) (0,1270 g, 0,0006671 moles) se añadieron seguido por la solución de zinc que se preparó en lo que antecede (0,37 M en DMA, 21,6 ml, 0,008006 moles). La reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron cloruro de amonio saturado y cloruro de metileno y la mezcla se filtró a través de celite y se extrajo 3 x con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 - 10 % de MeOH en cloruro de metileno) para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico. EM (ESI+) 482,2

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico se trató con un ácido para dar 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno. EM (ESI+) 382,2.

A una solución de 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,811 g, 0,000786 moles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,274 ml, 0,00157 moles) en tetrahidrofurano (5,0 ml, 0,062 moles) se añadió de forma simultánea ácido L-láctico (0,0708 g, 0,000786 moles) y hexafluorofosfato de *N,N,N'*-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-uronio (0,329 g, 0,000865 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 490 (191,2 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 454,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 8,2$, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,84 - 5,66 (m, 1 H), 5,09

(dd, $J = 11,1, 5,8, 1 \text{ H}$), 4,65 (m, 1 H), 4,37 (t, $J = 5,0, 2 \text{ H}$), 4,28 (m, 2 H), 4,16 (quin, $J = 6,5, 1 \text{ H}$), 3,94 - 3,78 (m, 2 H), 3,43 (t, $J = 5,0, 2 \text{ H}$), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6, 6 \text{ H}$), 1,21 (d, $J = 6,7, 3 \text{ H}$)

Ejemplo 491 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metanosulfonil-etil)-azetidín-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 491 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,811 g, 0,000786 moles) en etanol (4,0 ml, 0,068 moles) se añadió metil vinil sulfona (0,0703 ml, 0,000786 moles) por medio de jeringuilla. La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 491 (213,4 mg) como un sólido incoloro. EM (ESI+) 488,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, $J = 8,2, 1 \text{ H}$), 7,20 (dd, $J = 8,3, 1,7, 1 \text{ H}$), 7,05 (d, $J = 1,6, 1 \text{ H}$), 5,85 - 5,64 (m, 1 H), 4,36 (t, $J = 5,0, 2 \text{ H}$), 3,62 (m, 3 H), 3,42 (t, $J = 5,0, 2 \text{ H}$), 3,15 (m, 4 H), 3,06 (s, 3 H), 2,85 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6, 6 \text{ H}$)

Ejemplo 492 1-{8-[1-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il}-3,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona 492

Etapas 1: 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepín-2-il)-3,5,5-trimetilimidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 204 mg (0,50 mmol) de 1-(8-bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepín-2-il)-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona, 0,0411 ml (0,66 mmol) de yoduro de metilo y 244 mg (0,750 mmol) de carbonato de cesio en 5,0 ml de N,N-Dimetilformamida se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a alto vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepín-2-il)-3,5,5-trimetilimidazolidin-2,4-diona. Peso 0,205 (97 %). EM (ESI+): 421,9

Etapas 2:

1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepín-2-il)-3,5,5-trimetilimidazolidin-2,4-diona se acopló con 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol bajo condiciones de reacción de Suzuki catalizada con paladio para dar 492. Rendimiento 12 %. EM (ESI+): 482,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (d, $J = 8,3, 1 \text{ H}$), 8,12 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,3, 1,8, 1 \text{ H}$), 7,24 (t, $J = 4,4, 1 \text{ H}$), 4,73 (s, 1 H), 4,34 (t, $J = 4,9, 2 \text{ H}$), 4,03 (s, 2 H), 3,26 (t, $J = 5,0, 2 \text{ H}$), 3,02 (s, 3 H), 1,81 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H)

Ejemplo 493 1-(4,5-Dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-2-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona 493 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 49 mg (0,12 mmol) de 1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepín-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona a partir del Ejemplo 485, y 0,0334 ml (0,24 mmol) de trietilamina en 5 ml de etanol se hidrogenó sobre 120 mg de 10 % de paladio sobre carbón a 1 atm durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice de 4 g eluyendo el producto con gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 493. Rendimiento 20 mg (51 %). EM (ESI+): 330,1

Ejemplo 494 (S)-3-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-propano-1,2-diol 494 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-Azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,311 g, 0,000816 moles) en cloruro de metileno (4,5 ml, 0,070 moles) se añadió acetona D - gliceraldehído (0,319 g, 0,00245 moles) y ácido acético (2,5 ml, 0,044 moles) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0,519 g, 0,00245 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación se interrumpió con NaOH 1 N hasta que fue básica. Se añadió cloruro de metileno y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron.

El producto en bruto se volvió a disolver en metanol (4 ml, 0,1 moles). Cloruro de hidrógeno (4 N en dioxanos, 0,82 ml, 0,00326 moles), se añadió lentamente y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto se repartió entre NaOH 1 N y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 494 (204,2 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI+) 456,2

Ejemplo 495 9-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 495 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 128, 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 y ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 495 (0,346 g, 30 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, $J = 2,3, 1 \text{ H}$), 8,55 (s, 1 H), 8,28 (td, $J = 8,3, 2,5, 1 \text{ H}$), 8,13 (s, 1

H), 7,68 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,7, 1 H), 7,22 (d, J = 8,4, 1 H), 5,77 (dt, J = 13,1, 6,6, 1 H), 4,43 (t, J = 4,9, 2 H), 3,49 (t, J = 4,9, 2 H), 1,51 (dd, J = 54,9, 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 408,1 (M + H)

Ejemplo 496 5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona 496 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos para el Ejemplo 330, 495 se trató con HCl para dar 496 (0,271 g, 81 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,88 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 2,2, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,82 (dd, J = 9,5, 2,6, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2, 1 H), 7,12 (d, J = 8,4, 1 H), 6,49 (d, J = 9,5, 1 H), 5,79 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 4,39 (t, J = 4,8, 2 H), 3,46 (t, J = 4,8, 2 H), 1,58 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 406,2 (M + H)

Ejemplo 498 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-piridin-2-ona 498 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 477, el compuesto 330 y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina se hicieron reaccionar para dar 498 (0,005 g, 2 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, J = 2,3, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,61 (dd, J = 8,4, 2,3, 1 H), 7,08 (d, J = 8,4, 1 H), 6,35 (t, J = 6,9, 1 H), 5,95 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 4,40 (t, J = 5,0, 2 H), 4,10 (t, J = 6,5, 2 H), 3,60 - 3,53 (m, 4 H), 3,46 (t, J = 5,0, 2 H), 2,64 (t, J = 6,5, 2 H), 2,46 (d, J = 4,4, 4 H), 1,55 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 519,2 (M + H)

Ejemplo 499 Dimetilamida del ácido 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il]-etanosulfónico 499 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (188 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) en IMS (3 ml) se añadió dimetilamida del ácido etenosulfónico y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h antes de concentrarse a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 a 5 % de MeOH en DCM) para dar 499 como un sólido de color castaño claro (145 mg, 74 %). CL - EM (el Método E): R_T = 3,47 min, [M + H]⁺ = 531. RMN de ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 8,23 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,26, 1,80 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,82 - 5,72 (1 H, m), 4,30 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,37 (2 H, t, J = 5,04 Hz), 3,19 (2 H, t, J = 7,23 Hz), 2,95 (2 H, d, J = 10,97 Hz), 2,75 (6 H, s), 2,65 (2 H, t, J = 7,25 Hz), 2,04 (2 H, t, J = 11,43 Hz), 1,75 (2 H, d, J = 12,62 Hz), 1,67 - 1,53 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,58 Hz). 1H oculto por disolvente

Ejemplo 500 dimetilamida del ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico 500 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 103, ácido 8-(1H-Pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con dimetilamina (1,2 equiv) para dar 500 (11,7 mg, M + 1 341,0)

Ejemplo 501 Ácido {3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético 501 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 477, el compuesto 330 y 2-bromoacetato de metilo dieron el éster metílico de 501 (0,734 mg, 62 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,17 (d, J = 2,4, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,78 (dd, J = 7,1, 2,0, 1 H), 7,73 (dd, J = 6,7, 1,9, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,4, 1 H), 7,08 (d, J = 8,4, 1 H), 6,42 (t, J = 6,9, 1 H), 5,97 (dt, J = 13,4, 6,7, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 4,9, 2 H), 1,53 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 478,2 (M + H)

Al éster metílico de 501 (0,100 g, 0,209 mmol) en acetonitrilo (2 ml), THF (2 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,043 g, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 horas antes de la concentración bajo presión reducida. EtOAc se añadió al residuo que a continuación se lavó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 501 (0,77 g, 79 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 17,8, 7,0, 2 H), 7,60 (d, J = 8,3, 1 H), 7,08 (d, J = 8,4, 1 H), 6,38 (t, J = 6,9, 1 H), 6,01 - 5,93 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 1,54 (d, J = 6,5, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 464,2 (M + H)

Ejemplo 502 3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona 502 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 477, el compuesto 330 y yodometano se hicieron reaccionar para dar 502 (0,039 g, 20 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,05 (d, J = 2,3, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 6,7, 1,9, 1 H), 7,66 (ddd, J = 10,7, 7,7, 2,1, 2 H), 7,07 (d, J = 8,4, 1 H), 6,34 (t, J = 6,8, 1 H), 5,94 (dt, J = 13,2, 6,6, 1 H), 4,40 (t, J = 4,9, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 5,0, 2 H), 1,55 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 420,2 (M + H).

Ejemplo 503 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida 503 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 504, a 501 en THF se añadió diisopropiletilamina, 2 M dimetilamina en MeOH, y HATU para dar 503 (0,030 g, 19 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,14 (d, $J = 2,3$, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,72 (dd, $J = 7,0$, 2,0, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,36 (t, $J = 6,9$, 1 H), 5,96 (dd, $J = 13,1$, 6,7, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,40 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,45 (t, $J = 5,0$, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 491,1 (M + H)

Ejemplo 504 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-acetamida 504 (compuesto de referencia)

A 501 (0,150 g, 0,324 mmol) en THF (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,94 mmol), cloruro de amonio (0,069 g, 1,29 mmol) y HATU (0,184 g, 0,485 mmol). La mezcla resultante se agitó 24 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución se lavó de forma secuencial con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, antes del secado sobre MgSO_4 y de la concentración bajo presión reducida para dar 50 ml de EtOAc. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 504 (0,101 g, 68 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, $J = 2,3$, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,70 (dd, $J = 7,0$, 1,9, 1 H), 7,61 (ddd, $J = 10,8$, 7,6, 2,1, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,34 (t, $J = 6,9$, 1 H), 5,94 (dt, $J = 13,1$, 6,6, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,40 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,45 (t, $J = 4,9$, 2 H), 1,55 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 463,1 (M + H)

Ejemplo 505 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona 505 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 9-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

Seguendo el procedimiento para 128, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6, y ácido fluoropiridin-4-ilborónico se hicieron reaccionar para dar 9-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (230 mg, 20 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,84 (d, $J = 2,5$, 1 H), 8,34 (d, $J = 5,3$, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,4$, 2,5, 1 H), 7,67 (d, $J = 5,3$, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,4$, 1 H), 5,82 (dt, $J = 13,2$, 6,6, 1 H), 4,45 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,49 (t, $J = 4,9$, 2 H), 1,59 (d, $J = 6,6$, 6 H) EM (ESI(+)): m / z 408,1 (M + H)

Etapas 2:

Seguendo el procedimiento para 330, 9-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y HCl se hicieron reaccionar para dar 505 (64 mg, 31 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1 H), 8,73 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,66 (dd, $J = 8,4$, 2,4, 1 H), 7,49 (d, $J = 7,1$, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,50 (d, $J = 5,8$, 1 H), 5,81 (dt, $J = 13,2$, 6,6, 1 H), 4,43 (t, $J = 4,8$, 2 H), 3,48 (t, $J = 4,9$, 2 H), 1,59 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 406,1 (M + H)

Ejemplo 506 5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-pirimidina-2,4-diona 506 (compuesto de referencia)

9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 6 (500 mg, 1,3 mmol) y acetato de potasio (380 mg, 3,8 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y agua (5 ml) y se desgasificaron mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se cargaron con ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilborónico (250 mg, 1,6 mmol) y a continuación tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (150 mg, 0,13 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, 140 °C durante 20 minutos. De forma subsiguiente después del enfriamiento hasta TA y de la dilución con agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar 506 como un compuesto cristalino de color blanco (70 mg, 10 % de rendimiento). CL / EM (ESI+): m / z 423,1 (M + H). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 1,22 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,92 - 5,81 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 4 H)

Ejemplo 507 2-{3-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-N-metil-acetamida 507 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 504, a 501 en THF se añadió diisopropiletilamina, 2 M metilamina en MeOH, y HATU para dar 507 (0,014 g, 9 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,11 (d, $J = 2,3$, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,71 (dd, $J = 7,0$, 2,0, 1 H), 7,64 (dd, $J = 6,7$, 1,9, 1 H), 7,58 (dd, $J = 8,4$, 2,3, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,35 (t, $J = 6,9$, 1 H), 5,94 (dt, $J = 13,0$, 6,5, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,40 (t, $J = 4,9$, 2 H), 3,45 (t, $J = 4,9$, 2 H), 2,65 (d, $J = 4,6$, 3 H), 1,53 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 477,2 (M + H)

Ejemplo 508 2-{4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-N-metil-acetamida 508 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (300 mg, 0,59 mmol) en THF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (285 mg, 2,10 mmol) seguido por 2-bromo-*N*-metilacetamida (99 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas antes de diluirse con DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con dietil éter para dar 508 como un sólido de color pardo (226 mg, 82 %). CL - EM: $R_T = 3,21$ min, $[M + H]^+ = 467$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,28 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,10 (1 H, s), 7,75 - 7,68 (1 H, m), 7,10 (1 H, dd, $J = 8,24, 1,81$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz), 5,86 - 5,77 (1 H, m), 4,36 (2 H, t, $J = 5,02$ Hz), 3,42 (2 H, t, $J = 5,03$ Hz), 2,91 - 2,87 (4 H, m), 2,64 (3 H, d, $J = 4,74$ Hz), 2,55 - 2,45 (1 H, m), 2,19 - 2,17 (2 H, m), 1,76 - 1,75 (4 H, m), 1,55 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz)

Ejemplo 509 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il]-*N,N*-dimetil-acetamida 509 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (386 mg, 0,76 mmol) en THF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmol) seguido por 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (102 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 65 horas antes de diluirse con DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (SiO₂, gradiente 0 - 3 % de metanol en DCM) a continuación se liofilizó a partir de metanol y agua para dar 509 como un sólido de color blanco (158 mg, 43 %). CL - EM: $R_T = 3,33$ min, $[M + H]^+ = 481$. RMN de 1H δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,27 (1 H, d, $J = 8,20$ Hz), 8,09 (1 H, d, $J = 0,59$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 8,25, 1,83$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 1,77$ Hz), 5,83 - 5,81 (1 H, m), 4,35 (2 H, t, $J = 5,02$ Hz), 3,41 (2 H, t, $J = 5,05$ Hz), 3,15 (2 H, s), 3,05 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, $J = 10,95$ Hz), 2,82 (3 H, s), 2,48 - 2,44 (1 H, m), 2,16 - 2,13 (2 H, m), 1,81 - 1,70 (2 H, m), 1,66 - 1,64 (2 H, m), 1,54 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz)

Ejemplo 510 *N*-terc-Butil-2-[4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il]-acetamid 510 (compuesto de referencia)

A una solución de sal de TFA del 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (250 mg, 0,49 mmol) en THF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (136 mg, 0,98 mmol) seguido por *N*-terc-butil-2-cloroacetamida (81 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 65 horas antes de diluirse con DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (SiO₂, gradiente 0 - 3 % de metanol en DCM) a continuación se liofilizó a partir de metanol y agua para dar 510 como un sólido de color castaño claro (158 mg, 63 %). CL - EM: $R_T = 3,67$ min, $[M + H]^+ = 509$. RMN de 1H δ (ppm) (CDCl₃): 8,34 (1 H, d, $J = 8,18$ Hz), 7,93 (1 H, s), 7,10 - 7,06 (2 H, m), 6,96 (1 H, d, $J = 1,81$ Hz), 5,92 - 5,91 (1 H, m), 4,42 (2 H, t, $J = 5,03$ Hz), 3,42 (2 H, t, $J = 5,05$ Hz), 3,00 - 2,91 (4 H, m), 2,61 - 2,48 (1 H, m), 2,35 - 2,24 (2 H, m), 1,96 - 1,87 (3 H, m), 1,83 - 1,71 (1 H, m), 1,64 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz), 1,39 (9 H, s)

Ejemplo 511 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 511 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 (2,00 g, 5,11 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (1,73 g, 7,67 mmol) y acetato de potasio (1,76 g, 17,89 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó mientras que se burbujeaba nitrógeno a su través durante 10 min antes de la adición de PdCl₂ (dppf.DCM) (0,209 g, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6,5 h antes de que la mezcla enfriada se diluyera con DCM (200 ml) y se agitó durante 15 min con carbón activado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se sonificó con ciclohexano y el sólido se retiró por filtración y se secó (vacío, 40 °C) para dar 8-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,97 g, 91 %). CL - EM $R_T = 3,78$, $[M + H]^+ = 357$ (producto de hidrólisis). RMN de 1H 400 MHz (CDCl₃) δ : 8,36 (1 H, d, $J = 7,87$ Hz), 7,92 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, $J = 7,86, 1,25$ Hz), 7,51 (1 H, d, $J = 1,20$ Hz), 5,93 (1 H, t, $J = 6,62$ Hz), 4,40 (2 H, t, $J = 5,10$ Hz), 3,79 (4 H, s), 3,43 (2 H, t, $J = 5,12$ Hz), 1,63 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz), 1,04 (6 H, s).

A una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (300 mg, 0,59 mmol) en DMF (3,5 ml) se añadió 2-bromoetil metil éter (60 μ l, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (285 mg, 2,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, a continuación agua seguido por salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 10 % de MeOH en DCM) seguido por trituración en ciclohexano para dar 511 (187 mg, 70 %). CL - EM (el Método C): $R_T = 3,42$ min, $[M + H]^+ = 454$. RMN de 1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,23 (1 H, d, $J = 8,19$ Hz), 8,05 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, $J = 8,22, 1,79$ Hz), 6,88 (1 H, d, $J = 1,74$ Hz), 5,77 - 5,76 (1 H, m), 4,31 (2 H, t, $J = 5,00$ Hz), 3,44 - 3,34 (5 H, m), 3,20 (3 H, s), 2,93 (3 H, d, $J = 10,98$ Hz), 2,02 (2 H, t, $J = 11,43$ Hz), 1,71 (3 H, m), 1,64 - 1,53 (2 H, m), 1,50 (6 H, d, $J = 6,58$ Hz)

Ejemplo 512 2-[4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il]-etanol 512 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

A una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 375 (310 mg, 0,61 mmol) en DMF (3,5 ml) se añadió 2-(2-bromo-etoxi)tetrahidro-2H-piran (0,1 ml, 0,67 mmol) y carbonato de potasio (290 mg, 2,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio (sat. ac.) a continuación agua seguido por salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente 0 - 10 % de MeOH en DCM) para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (106 mg, 33 %). CL - EM: R_T = 3,71 min, [M + H]⁺ = 524 RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,27 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 0,58 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,26, 1,82 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,82 - 5,82 (1 H, m), 4,58 (1 H, t, J = 3,52 Hz), 4,35 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,75 - 3,74 (2 H, m), 3,44 - 3,42 (4 H, m), 2,99 (2 H, t, J = 10,97 Hz), 2,54 (2 H, t, J = 6,17 Hz), 2,47 (1 H, s), 2,09 (2 H, t, J = 11,61 Hz), 1,79 - 1,55 (6 H, m), 1,55 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,52 - 1,43 (4 H, m).

Etapa 2:

A una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-piperidin-4-il}-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (103 mg, 0,20 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl (1 ml, 4 N en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se liofilizó a partir de MeOH / H₂O para dar 512 como un sólido (136 mg). CL - EM: R_T = 3,16 min, [M + H]⁺ = 440 [ad823338] RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ: 8,27 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,13, 1,84 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 5,79 - 5,71 (1 H, m), 4,31 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,74 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,57 (2 H, d, J = 12,01 Hz), 3,37 (2 H, t, J = 4,96 Hz), 3,08 - 3,07 (4 H, m), 2,79 (1 H, t, J = 7,80 Hz), 1,98 - 1,97 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

Ejemplo 513 2-(2-Isopropil-2H-5-amino[1,2,4]triazol-3-il)-8-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 513 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 516, 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona se convirtió en 513.

Ejemplo 514 1-(8-Piperidin-4-il-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona 514 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-Butilo

1-(8-Bromo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-2-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona se acopló con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo para dar 4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento 19 %. EM (ESI⁺): 511,3

Etapa 2: 4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-tetrahidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-Butilo

4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 0,094 mmol) en 6 ml de etanol se hidrogenó a 1 atm sobre 50 mg de 10 % de paladio sobre carbón durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a vacío dando 49 mg (100 %) de 4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo[4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-tetrahidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI⁺): 513,3

Etapa 3:

4-(2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)4,5-dihidrotiazolo [4,5-d]benzo[b]oxepin-8-il)-tetrahidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-Butilo se agitó en 50 % de ácido trifluoroacético en diclorometano para dar 514. Rendimiento 30 %. EM (ESI⁺): 413,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,2, 1 H), 7,02 (d, J = 8,2, 1 H), 6,85 (d, J = 1,6, 1 H), 4,30 (t, J = 4,9, 2 H), 3,22 - 3,20 (m, 3 H), 2,88 (t, J = 11,2, 2 H), 2,75 (t, J = 12,0, 1 H), 1,89 (d, J = 12,5, 2 H), 1,67 (d, J = 12,9, 7 H)

Ejemplo 515 5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-metilpiridin-2-ona 515 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 477, a 496 en DMF se añadió yodometano y fluoruro de cesio para dar 515 (0,014 g, 7 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, J = 2,4, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 2,6, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,5, 2,7, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,4, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4, 1 H), 6,53 (d, J = 9,4, 1 H), 5,80 (dt, J = 13,2, 6,5, 1 H), 4,40 (t, J = 5,0, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 5,0, 2 H), 1,58 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI⁺): m / z 420,1 (M + H)

Ejemplo 516 2-(2-Isopropil-2H-5-amino[1,2,4]triazol-3-il)-9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 516 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 1-(2-(2-bromoetoxi)-5-fluorofenil)etanona

Se disolvió 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (10,0 g, 64,9 mmol) en 18 ml de 1,2-Dibromoetano y se añadió carbonato de potasio (18,8 g, 136 mmol) y 100 ml de 2-Butanona. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo y se dejó agitar durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se completó por CL - EM. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 30 % de acetato de etilo / heptanos) para dar 3,71 g (21,9 % de rendimiento) de 1-(2-(2-bromoetoxi)-5-fluorofenil)-etanona.

Etapa 2: 7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona

Se pesó hidruro de sodio (561 mg, 23,4 mmol) en un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno y se añadieron 10 ml de THF. Se colocó la solución bajo nitrógeno y se añadió 1-(2-(2-bromoetoxi)-5-fluorofenil)etanona (4,07 g, 15,6 mmol) en 15 ml de THF. Se dejó agitar a TA durante la noche. Se concentró a vacío y se sometió a vaporización instantánea con un 0 a 50 % de acetato de etilo / hexanos. LA RMN confirmó el producto como 7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (1,58 g, 56,2 % de rendimiento).

Etapa 3: 4-bromo-7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona

Se disolvió 7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (1,58 g, 8,77 mmol) en 80 ml de éter y se añadió bromuro (0,497 ml, 9,65 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a TA 20 horas. La reacción se completó por CL - EM. Se concentró la reacción a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 30 % de acetato de etilo / heptanos). Se concentró a vacío y la RMN indicó 4-bromo-7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona.

Etapa 4: éster etílico del ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

Se disolvió 4-bromo-7-fluoro-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-ona (1,06 g, 4,09 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió tioamidooxalato de etilo (1,09 g, 8,18 mmol). Se calentó hasta reflujo con una columna de condensación Vigreux acoplada. Se dejó agitar a reflujo durante la noche y se confirmó la compleción de la reacción por CL - EM. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo / heptanos (0 a 10 % a lo largo de 60 minutos) para dar 0,75 g (62 % de rendimiento) de éster etílico del ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico. Etapa 5a: ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico. Se disolvió éster etílico del ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,75 g, 2,6 mmol) en 30 ml de THF y se añadió hidróxido de litio 1 M (10 ml, 10 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 2 horas a TA. La reacción se completó por CL - EM. THF se retiró por rotavapor y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M. El producto se extrajo mediante DCM y se concentró a vacío para dar 0,68 g (100 % de rendimiento sin purificar) de ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico.

Etapa 5b: Amino(metiltio)metilen-carbamato de terc-butilo

Sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (20,0 g, 71,8 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se añadió hidróxido de sodio (9,22 g, 0,230 moles) en 110 ml de agua. La solución se enfrió hasta -10 °C en un baño de hielo y salmuera. Dicarbonato de di-terc-butilo (11,6 g, 53,2 mmol) se añadió en 40 ml de DCM gota a gota a lo largo de 2 horas mediante una bomba de jeringa. La solución se dejó calentar hasta TA y agitar a lo largo del fin de semana. La solución se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera y se concentró a vacío para dar 13,7 g (68,9 % de rendimiento) de amino(metiltio)metilen-carbamato de terc-butilo

Etapa 6: Ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

Se suspendió ácido 9-fluoro-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (0,68 g, 2,6 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno y 30 ml de acetonitrilo y se añadió cloruro de oxalilo (0,434 ml, 5,13 mmol) y N,N-Dimetilformamida (19,8 µl, 0,256 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos. La compleción de la formación del cloruro de ácido se confirmó por TLC después de la interrupción de una alícuota con trietilamina. La reacción se concentró a vacío y se disolvió en cloruro de metileno de nuevo (20 ml). Amino(metiltio)metilen-carbamato de terc-butilo se añadió (536 mg, 2,82 mmol) seguido por trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó agitar durante 3,5 horas. La reacción se completó por TLC y se diluyó con agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo / hexanos (0 a 40 %) y se concentró a vacío para dar 0,69 g (62 % de rendimiento) del producto intermedio de carbamato de terc-butilo

Etapa 7:

El producto intermedio de carbamato de terc-butilo a partir de la Etapa 6 (0,69 g, 1,6 mmol) se disolvió en 30 ml N,N-dimetil-formamida (DMF). Se añadieron clorhidrato de isopropil hidrazina (0,52 g, 4,7 mmol) seguido por N,N-Diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,46 mmol) y se dejaron agitar a 70 °C durante 3,5 horas. La compleción de la reacción se confirmó por CL - EM y la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo / heptanos (0 a 40 %) para dar el producto intermedio de terc-butiloxicarbonilo que se disolvió inmediatamente en 1,2-dicloroetano y se añadieron 1,5 ml (19 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 4,5 horas y la compleción de la desprotección se confirmó por CL - EM. La reacción se concentró a vacío y el producto final se purificó por HPLC para dar 220 mg (40 % de rendimiento) de 516.

Ejemplo 517 clorhidrato de 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-4-ol 517 (compuesto de referencia)

8-(5,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (200 mg, 0,47 mmol), éster terc-butilico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (63 mg, 0,31 mmol), bis(1,5-ciclooctadieno)níquel (0) (17 mg, 0,063 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (27 mg, 0,063 mmol) y fluoruro de cesio (81 mg, 0,53 mmol) se cargaron en un vial de reacción, que a continuación se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió tolueno seco (3 ml) a continuación y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 15 min., antes de calentar a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se combinó con una mezcla a partir de una reacción similar (las mismas cantidades de éster de boronato y oxo-piperidina, la mitad de las cantidades de catalizadores de níquel y de imidazolio, calentadas durante 19,5 h) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por salmuera, a continuación se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente 20 - 70 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar éster terc-butilico del ácido 4-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico (100 mg). CL - EM (el Método B) $R_T = 4,73$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 512$.

A una solución de éster terc-butilico del ácido 4-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico (20 mg, 39 μmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-NH_2 , gradiente 1 - 4 % de MeOH en DCM). El producto purificado se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió HCl (0,5 ml, 3 N en MeOH). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con MeCN para dar 517 como un sólido incoloro (9 mg, 51 %). CL - EM: $R_T = 2,94$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 412$ [ad823591] RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ : 8,38 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (1 H, s), 7,28 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz), 7,20 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz), 5,93 (1 H, sept, $J = 6,6$ Hz), 4,37 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,49 - 3,29 (6 H, m), 2,29 - 2,17 (2 H, m), 1,98 - 1,90 (2 H, m), 1,59 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz)

Ejemplo 518 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-[1-(2-metoxi-etil)-azetidín-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 518 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, a partir del Ejemplo 519, (0,300 g, 0,786 mmol) y carbonato de cesio (0,384 g, 0,00118 moles) en N,N-Dimetilformamida (7,9 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano, (0,0739 ml, 0,786 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna seguido por HPLC de fase inversa para obtener 518 como un sólido de color blanco (66,3 mg). EM (ESI+) 440,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 5,76 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,38 - 4,32 (m, 2 H), 3,66 - 3,52 (m, 3 H), 3,41 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,34 - 3,29 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,15 - 3,07 (m, 2 H), 2,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

Ejemplo 519 2-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-etanol 519 (compuesto de referencia)

A una solución de amida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (9,040 g, 0,02780 moles) en Tolueno (150 ml) se añadió dimetilacetamida-dimetilacetal (12,38 ml, 0,08340 moles). La reacción se agitó a 95 °C durante 4 horas. El tolueno a continuación se retiró a vacío y el producto en bruto se llevó adelante sin purificación adicional. El material en bruto se volvió a disolver en ácido acético (90 ml). Se añadió clorhidrato de isopropil hidrazina (3,689 g, 0,03336 moles) y la reacción se agitó a TA durante la noche. El ácido acético a continuación se retiró a vacío. El material en bruto se trituró en isopropil alcohol, y se filtró para dar 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un sólido de color amarillo claro (10,422 g). EM (ESI+) 405,0 / 407,0

Zinc (2,472 g, 0,03780 moles) se agitó en 10 ml de N,N-dimetilacetamida desgasificada bajo una atmósfera de N_2 . Se añadieron clorotrimetilsilano (0,411 ml, 0,00324 moles) y 1,2-Dibromoetano (0,233 ml, 0,00270 moles) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,644 g, 0,02700 moles) en N,N-

dimetilacetamida desgasificada (60,0 ml) se añadió lentamente y la reacción turbia se agitó a TA durante 1,5 horas para dar yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)-azetidín-3-il)zinc (II).

8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (5,000 g, 0,01234 moles) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (35 ml) y la solución se desgasificó durante 5 minutos. Se añadieron [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (0,5037 g, 0,0006168 moles) y yoduro de cobre (I) (0,2349 g, 0,001234 moles) y la reacción se purgó adicionalmente con N₂. Se añadió yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)zinc (II) (0,01480 moles, 0,38 M en DMA, 40 ml), y la reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron NH₄Cl saturado y cloruro de metileno. La mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 - 80 % de acetato de etilo en hexanos) para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico como un sólido de color blanco (4,11 g). EM (ESI+) 482,2

A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidina-1-carboxílico (4,11 g, 0,01234 moles) en cloruro de metileno (42 ml) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con HCl 1 N. La fase acuosa se basificó hasta pH 13 con NaOH 1 N. La fase acuosa se filtró y se lavó con agua fría para dar 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un sólido de color blanco apagado (3,2 g). EM (ESI+) 382,2

A una solución de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,300 g, 0,000786 moles) en cloruro de metileno (4,33 ml) se añadió 2-(terc-butildimetilsililo)acetaldéhid (0,449 ml, 0,00236 moles) y ácido acético (2,68 ml, 0,0472 moles) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1,000 g, 0,004718 moles). La reacción se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N. Se añadió cloruro de metileno y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El material en bruto se volvió a disolver en metanol (6,69 ml). Cloruro de hidrógeno (0,000786 moles, 4 N en dioxanos, 0,2 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. NaOH 1 N se añadió hasta que la solución fue básica. La mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 519 como un sólido de color blanco (89,6 mg). m + 1 426,2 EM (ESI+) 426,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 5,85 - 5,66 (m, 1 H), 4,39 - 4,32 (m, 3 H), 3,67 - 3,53 (m, 3 H), 3,41 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,39 - 3,34 (m, 2 H), 3,15 - 3,08 (m, 2 H), 2,54 - 2,50 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)

Ejemplo 520 1-{3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol 520 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, a partir del Ejemplo 519, (0,300 g, 0,000786 moles) y carbonato de cesio (0,384 g, 0,00118 moles) en N,N-dimetilformamida (7,9 ml) se añadió 1-cloro-3-metoxi-2-propanol (0,0844 ml, 0,786 mmol) gota a gota. La reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche. Se añadió yoduro de sodio (0,236 g, 0,00157 moles) y la agitación se continuó a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Purificar por cromatografía ultrarrápida a continuación HPLC de fase inversa para obtener 520 como un sólido de color blanco (22,5 mg). EM (ESI+) 470,2

Ejemplo 521 8-[1-(2-Fluoro-etil)-azetidín-3-il]-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 521 (compuesto de referencia)

A una solución de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, a partir del Ejemplo 519, (0,300 g, 0,000786 moles) y carbonato de cesio (0,384 g, 0,00118 moles) en N,N-dimetilformamida (7,9 ml) se añadió 2-fluoro-1-yodoetano (0,137 g, 0,000786 moles) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y cloruro de metileno y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna a continuación HPLC de fase inversa para obtener 521 como un sólido de color blanco (84,0 mg). m + 1 428,1 EM (ESI+) 428,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 5,84 - 5,66 (m, 1 H), 4,48 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 4,40 - 4,32 (m, 3 H), 3,70 - 3,56 (m, 3 H), 3,42 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,20 - 3,14 (m, 2 H), 2,73 (dt, J = 28,8, 4,9 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)

Ejemplo 522 2-{3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-fenil}-acetamida 522 (compuesto de referencia)

Una solución de ácido {3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-fenil}-acético en bruto (0,38 mmol) en 5 ml DMF se trató de forma secuencial con DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmol), cloruro de amonio (164 mg, 3,1 mmol) y HATU (292 mg, 0,77 mmol). La reacción se supervisó por CL - EM. Después de la compleción de la conversión, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 522 como un sólido incoloro (93 mg, 56 %). CL - EM: 446,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,3$, 1,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 2 H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,92 - 5,78 (m, 1 H), 4,43 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 3,47 (m solapante, 4 H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

Ejemplo 523 2-{4-Fluoro-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida 523 (compuesto de referencia)

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico, a partir del Ejemplo 511, (80 mg, 0,16 mmol) en DCM (8 ml) a -78°C se añadió DAST (200 μl , 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h a continuación se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 % de acetato de etilo en DCM) para dar éster terc-butílico del ácido 4-Fluoro-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico (45 mg, 56 %). CL - EM: $R_T = 5,05$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 514$

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico (45 mg, 88 μmol) en DCM (2,5 ml) se añadió TFA (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h antes de concentrarse a vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron trietilamina (88 μl , 0,61 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (8 mg, 21 μmol) y 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (14 μl , 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h a continuación se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 % de acetato de etilo en DCM a continuación un 2 % de MeOH en DCM) produciendo un material impuro. El material se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-NH_2 eluyendo con DCM) para dar 523. CL - EM (el Método E): $R_T = 3,43$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 499$ [ad823805] RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ : 8,37 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 (1 H, s), 7,18 (1 H, dd, $J = 1,8$, 8,4 Hz), 7,09 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,93 (1 H, sept, $J = 6,6$ Hz), 4,37 (2 H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,42 (2 H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,30 (2 H, s), 3,09 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 2,92 - 2,85 (2 H, m), 2,55 - 2,46 (2 H, m), 2,31 - 2,11 (2 H, m), 1,97 - 1,87 (2 H, m), 1,59 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz)

Ejemplo 524 {1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metil}-urea 524 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos para 542, C-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metilamina 532 se hizo reaccionar con cianato de potasio en ácido acético y agua para dar 524. EM (ESI+) 399,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J = 8,2$, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 (a, 1 H), 6,44 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 5,83 - 5,68 (m, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,35 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,42 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 525 1-etil-3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]metil]-urea 525 (compuesto de referencia)

A una solución de C-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metilamina 532 (0,050 g, 0,00014 moles) en THF (1,0 ml) se añadió trietilamina (0,0588 ml, 0,000422 moles) a continuación isocianatoetano (0,110 ml, 0,00141 moles). La reacción se agitó a TA durante la noche, se interrumpió con una pequeña cantidad de metanol y se concentró a vacío. El producto en bruto se precipitó a partir de MeOH / H_2O para dar 525. EM (ESI+) 427,1

Ejemplo 526 3-{3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-propan-1-ol 526 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos para 519, 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal para dar 526. EM (ESI+) 440,2

Ejemplo 527 N-Isopropil-2-{3-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-il}-acetamida 527 (compuesto de referencia)

2-Cloro-N-isopropilacetamida (0,124 g, 0,917 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,678 g, 0,00183 moles) se premezclaron en cloruro de metileno (3 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 8-azetidin-3-il-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno a partir del Ejemplo 519 (0,350 g, 0,917 mmol) y trietilamina (0,256 ml, 0,00183 moles) en cloruro de metileno (7 ml). La reacción se agitó a TA durante 24 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase

inversa para obtener 527 como un sólido de color blanco (51 mg). EM (ESI+) 481,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 8,3$, 1,6 Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 5,87 - 5,65 (m, 1 H), 4,36 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,87 (dq, $J = 13,2$, 6,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 3 H), 3,42 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

Ejemplo 528 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-metilpiridin-2-ona 528 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para 477, a 505 en DMF se añadió yodometano y fluoruro de cesio para dar 528 (0,077 g, 10 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 7,1$, 1 H), 7,68 (dd, $J = 8,4$, 2,4, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,67 (d, $J = 1,9$, 1 H), 6,55 (dd, $J = 7,1$, 2,0, 1 H), 5,81 (dt, $J = 13,1$, 6,4, 1 H), 4,43 (t, $J = 4,9$, 2H), 3,46 (s, 5 H), 1,59 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI+); m / z 420,1 (M + H)

Ejemplo 529 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-oxetan-3-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 529 (compuesto de referencia)

2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con 3-yodooxetano en un vial de microondas de CEM con yoduro de níquel (I), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol y hexametildisilazano de sodio para dar 529. EM (ESI+) 383,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 8,2$, 1,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 5,76 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,94 (dd, $J = 8,3$, 5,9 Hz, 2 H), 4,63 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 4,37 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,31 - 4,20 (m, 1 H), 3,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H)

Ejemplo 530 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona 530 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos para 128, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico para dar 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(2-fluoropirid-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,60 g, 30 %). EM (ESI+): m / z 408,0 (M + H)

Seguendo los procedimientos para 330, 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(2-fluoropirid-4-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y HCl se hicieron reaccionar para dar 530 (0,352 g, 60 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1 H), 8,45 (d, $J = 8,3$, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,2$, 1 H), 7,45 (d, $J = 6,8$, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,57 (d, $J = 6,8$, 1 H), 5,84 (dt, $J = 13,1$, 6,5, 1 H), 4,42 (t, $J = 4,8$, 2 H), 3,48 (t, $J = 4,8$, 2 H), 1,56 (d, $J = 6,6$, 6 H). EM (ESI+): m / z 406,1 (M + H)

Ejemplo 531 2-(2-Isopropil-2H-5-metoximetil[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 531 (compuesto de referencia)

Etapas 1: éster terc-butílico del ácido N'-(8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-N'-isopropil-hidrazinacarboxílico

A una mezcla de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (5,20 g, 16,0 mmol) y éster terc-butílico del ácido N'-isopropil-hidrazinacarboxílico (3,33 g, 19,1 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (6,93 ml, 39,9 mmol) seguido por HATU (9,09 g, 23,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h antes de concentrarse a vacío. El residuo resultante se trató con agua a continuación se extrajo con DCM (x 3) antes de que los extractos orgánicos combinados se lavaran con un 10 % de ácido cítrico, a continuación una solución de bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se extrajo con dietil éter (x 5) y los extractos de dietil éter se concentraron a vacío antes de triturarse con pentano para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (6,14 g, 12,7 mmol, 80 %). CL - EM (el Método C) $R_T = 5,02$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 482 / 484$.

Etapas 2: Clorhidrato de N-isopropil-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

Una suspensión de éster terc-butílico del ácido N'-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carbonil)-N'-isopropil-hidrazinacarboxílico (6,14 g, 12,7 mmol) en metanol (49 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (12,7 ml, 51,0 mmol) y se agitó a TA durante 0,75 h antes de calentarse hasta 50 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo amarillento (5,14 g, 12,3 mmol, 96 %). CL - EM (el Método C) $R_T = 4,79$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 382 / 384$.

Etapas 3: N-isopropil-N'-(2-metoxi-acetil)-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico

A una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (3,5 g, 8,4 mmol) y TEA (4,07 ml, 29,3 mmol) en DCM (35 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metoxi-acetilo (1,53 ml, 16,7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,75 h a continuación 18 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) antes de que los extractos orgánicos combinados se lavaran con una solución de ácido cítrico al 10 %, seguido por salmuera a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido de color pardo amarillento. El sólido se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado (2,66 g, 5,86 mmol, 70 %). CL - EM R_T = 4,64 min, [M + H]⁺ = 454 / 456.

Etapas 4: 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

Una suspensión de N-isopropil-N'-(2-metoxi-acetil)-hidrazida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-2-carboxílico (2,66 g, 5,86 mmol) en oxidocloruro de fósforo (V) (26 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se azeotropó con tolueno (x 4) dando un sólido de color pardo. El sólido se trató con ácido acético (26 ml) y acetato de etilamonio (4,51 g, 58,6 mmol) antes de que la mezcla se agitara a 125 °C durante 1 h. Se realizó una nueva adición de acetato de etilamonio (2,31 g, 30,0 mmol) y la reacción se agitó a 125 °C durante 2 h antes de concentrarse a vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x 2) antes de que los extractos orgánicos combinados se lavaran con una solución de bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera, a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido de color pardo pálido. El sólido se trató con oxidocloruro de fósforo (V) (26 ml) y se agitó a 100 °C durante 24 h antes de concentrarse a vacío a continuación se trató con ácido acético (23 ml) y acetato de etilamonio (4,23 g, 55,0 mmol). La mezcla se agitó a 125 °C durante 1,5 h a continuación se concentró a vacío y se azeotropó con tolueno (x 4). El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera, a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar un sólido de color pardo. El sólido se volvió a cristalizar a partir de metanol / cloroformo para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo oscuro (1,17 g, 2,69 mmol, 46 %). CL - EM R_T = 4,97 min, [M + H]⁺ = 435 / 437. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-dd) δ: 8,23 (1 H, d, J = 8,58 Hz), 7,36 (1 H, dd, J = 8,58, 2,10 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 5,72 - 5,71 (1 H, m), 4,39 (2 H, s), 4,35 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,39 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,29 (3 H, s), 1,49 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Etapas 5:

A una solución de 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,17 g, 2,7 mmol) en IMS (15 ml) y cloroformo (10 ml) se añadió agua (3 ml), formiato de amonio (1,69 g, 27 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 350 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 350 mg) y el calentamiento continuó durante 4,5 h. Se añadió más paladio sobre carbono (10 % en peso, 350 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con cloroformo. El filtrado se lavó con agua extrayendo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico (10 % acuoso) a continuación salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con un 0 - 50 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (456 mg). Una porción de este material se purificó adicionalmente por RPHPLC (columna C18, gradiente 50 - 95 % de MeOH en agua, + 0,1 % de ácido fórmico) para dar 531. CL - EM: R_T = 5,41 min, [M + H]⁺ = 357 [ad823933] [RMN 72713] RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ: 8,31 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,29 - 7,23 (1 H, m), 7,19 - 7,13 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 5,76 (1 H, sept, J = 6,6 Hz), 4,40 (2 H, s), 4,32 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,40 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,30 (3 H, s), 1,50 (6 H, d, J = 6,6 Hz)

Ejemplo 532 C-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metilamina 532 (compuesto de referencia)

A un vial de microondas de CEM se añadió 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,000 g, 0,002467 moles) y N,N-Dimetilformamida desgasificada (12,00 ml). La mezcla se purgó de forma minuciosa con N₂. Cianuro de zinc (0,2897 g, 0,002467 moles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1426 g, 0,0001234 moles) se añadieron en una porción y el vial se selló inmediatamente. La reacción se sometió a una irradiación de microondas a 60 W durante 30 minutos (T_{max} = 175 °C). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NH₄Cl saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se cargó como un sólido sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 - 100 % de EtOAc en hexanos) para dar 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbonitrilo como un sólido de color amarillo claro (593 mg). EM (ESI⁺) 352,1

A una solución de 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbonitrilo (0,500 g, 0,00142 moles) en Tetrahidrofurano (14 ml) se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,00569 moles, 1 M en THF, 5,7 ml), gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas y se interrumpió con Na₂SO₄ saturado hasta que cesó la evolución del H₂. Se añadió MgSO₄ y la totalidad se diluyó con cantidades abundantes de cloruro de metileno, se filtró sobre celite y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía

ultrarrápida (1 - 15 % de MeOH en DCM con algo de Et₃N) para dar 532 como un sólido de color amarillo (238 mg). EM (ESI+) 356,1

Ejemplo 533 N-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-metanosulfonamida 533 (compuesto de referencia)

A una solución de C-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-metilamina 532 (0,050 g, 0,14 mmol) y trietilamina (0,0235 ml, 0,169 mmol) en cloruro de metileno (0,902 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (13,1 µl, 0,169 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 533 como un sólido de color blanco (24 mg). EM (ESI+) 434,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,06 (a, 1 H), 5,76 (hept, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,3 6 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,17 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,43 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)

Ejemplo 534 2-(2-Isopropil-2H-5-hidroximetil[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 534 (compuesto de referencia)

2-(2-Isopropil-2H-5-metoximetil[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 531 (456 mg, 1,28 mmol) y HBr (8 ml, solución al 48 %) se calentaron a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a ~ pH 8 mediante la adición de una solución de carbonato de sodio (1 M). La mezcla se extrajo con DCM (5 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, a continuación salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂ eluyendo con un 0 - 3 % de MeOH en DCM) para dar el producto del título (246 mg, 56 %). Una porción de este material se purificó adicionalmente sobre HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, gradiente 55 - 98 % de MeOH en agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar 534. CL - EM (el Método E): R_T = 4,57 min, [M + H]⁺ = 343 [ad824015] [73244] RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ: 8,31 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,29 - 7,23 (1 H, m), 7,19 - 7,13 (1 H, m), 7,04 (1 H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 5,76 (1 H, sept, J = 6,6 Hz), 5,35 (1 H, t, OH J = 6,1 Hz), 4,43 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 4,32 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 3,40 (2 H, t, J = 5,0 Hz), 1,50 (6 H, d, J = 6,6 Hz)

Ejemplos 535 y 536 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-3S-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 535 y 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-3R-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 536 (compuestos de referencia)

A una solución de diisopropilamida de litio (0,0144 moles, 2 M en heptano / THF / EtPh, 7,2 ml) en THF (25 ml) a - 78 °C se añadió una solución de éster terc-butilico del ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico (2,00 g, 0,0100 moles) en THF (5 ml) gota a gota. Después de 15 minutos, se añadió N-fenilbis(trifluoro-metanosulfonimida) (4,303 g, 0,01204 moles) en THF (10 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se interrumpió con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc / hexanos) para dar 0,933 g de éster terc-butilico del ácido 5-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico y 1,1234 g de éster terc-butilico del ácido 5-trifluorometanosulfoniloxi-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico.

Una solución de 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (2,50 g, 0,00617 moles) y acetato de potasio (1,816 g, 0,01850 moles) en dimetil sulfóxido (20,0 ml) se purgó de forma minuciosa con N₂. Se añadieron boronato de éster de bispinacol (1,723 g, 0,006785 moles) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) en complejo con diclorometano (1 : 1) (0,504 g, 0,617 mmol) y el matraz se selló y se calentó hasta 85 °C durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. Se añadió agua y la solución se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 - 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un sólido de color amarillo claro (1,564 g). EM (ESI+) 453,2

2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,496 g, 0,00110 moles), éster terc-butilico del ácido 5-trifluorometano-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,550 g, 0,996 mmol) y carbonato de sodio (0,317 g, 0,00299 moles) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (5,6 ml) y agua (3,1 ml). La reacción se desgasificó de forma minuciosa con N₂. Se añadió tetrakis(trifenil-fosfina)paldio (0) (0,115 g, 0,0000996 moles) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. Se añadieron agua y diclorometano y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar éster terc-butilico del ácido 5-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico como un sólido de color amarillo (396 mg). EM (ESI+) 508,2 éster terc-butilico del ácido 5-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,390 g, 0,768 mmol), se disolvió en Metanol (15 ml). La

reacción se realizó en el aparato H-cube con un cartucho de Pd / C y se completó por CL / EM después de la primera pasada. El éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidina-1-carboxílico en bruto (EM (ESI+) 510,3) se disolvió (0,768 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) y se agitó a TA durante 30 minutos. Los disolventes se retiraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y resolvió por SFC quiral para dar 14,2 + 16,8 mg (cada enantiómero) 535 y 536 como sólidos de color blanco puro. EM (ESI+) 410,2.

Ejemplo 537 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-pirrolidin-2-il-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 537 (compuesto de referencia)

Cloruro de (1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)zinc (II) (2,75 ml, 1,02 mmol, 0,37 M) se añadió a un vial de microondas de 10 ml bajo nitrógeno, se añadieron 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27 a partir de la Figura 4 (200 mg, 0,51 mmol), Pd(OAc)₂ (12 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (18 mg). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. El tratamiento acuoso y la concentración dieron un residuo en bruto que se trató con TFA en DCM (mezcla de 1 : 1). Después de 1 h a TA, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 537 (10 mg, 5 %). CL - EM: 382,1

Ejemplo 538 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-2-metoxietilpiridin-2-ona 538 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos en el Ejemplo 477, a 505 en DMF se añadió 1-bromo-2-metoxietano y fluoruro de cesio para dar 538 (0,005 g, 3 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 7,2, 1 H), 7,69 (d, J = 8,2, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 7,0, 1 H), 5,92 - 5,75 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,08 (t, J = 4,8, 2 H), 3,61 (t, J = 4,9, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 1,59 (d, J = 6,5, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 464,2 (M + H)

Ejemplo 539 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-N-isopropilpiridin-2-ona 539 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos en el Ejemplo 477, a 505 en DMF se añadió 2-yodopropano y fluoruro de cesio para dar 539 (0,011 g, 5 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 7,3, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 7,1, 1 H), 5,93 - 5,72 (m, 1 H), 5,19 - 4,97 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 1,61 (d, J = 6,5, 6 H), 1,33 (d, J = 6,8, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 448,1 (M + H)

Ejemplo 540 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-(2-isopropoxi)piridina 540 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 478, 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-9-il]-1H-piridin-2-ona 505 y 2-yodopropano se hicieron reaccionar para dar 540. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,85 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1 H), 5,38 - 5,22 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 448,1 (M + H)

Ejemplo 541 5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1H-piridin-2-ona 541 (compuesto de referencia)

Seguendo los procedimientos para 128, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno se hizo reaccionar con ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico para dar 2-(2-sopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(2-fluoropirid-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (1,11 g, 50 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,1, 1 H), 8,38 (t, J = 7,8, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,4, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,6, 1 H), 5,84 (dd, J = 13,2, 6,4, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 1,57 (d, J = 6,5, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 408,2 (M + H)

Seguendo los procedimientos para 330, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(2-fluoropirid-5-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno y HCl se hicieron reaccionar para dar 541 (1,04 g, 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,3, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 9,8, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,5, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 9,6, 1 H), 5,85 (dd, J = 12,6, 6,2, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 1,56 (d, J = 6,5, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 406,1 (M + H)

Ejemplo 542 {1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etil}-urea 542 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 8-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,220 g, 0,000543 moles), tributil-etoxivinil-estaño (0,202 ml, 0,000597 moles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,0190 g, 0,0271 mmol) se desgasificó con N₂. La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. El

producto en bruto se hidrolizó con un 10 % de HCl y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se cargó como un sólido sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (45 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etanona como un sólido de color blanco (126 mg). EM (ESI+) 369,2

A una solución de 1-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etanona (0,126 g, 0,000342 moles) en metanol (5,0 ml) se añadió acetato de etilamonio (0,140 g, 0,00182 moles) a continuación cianoborohidruro de sodio (0,172 g, 0,00274 moles). La reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se basificó con NaOH 1 N y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etilamina. EM (ESI+) 370,2.

A una solución de 1-[2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-etilamina (0,120 g, 0,325 mmol) en ácido acético (0,0923 ml) y agua (3,45 ml) se añadió una solución de cianato de potasio (0,132 g, 0,00162 moles) en agua (1,0 ml, 0,056 moles) gota a gota. La reacción se agitó a 50 °C durante la noche, se enfrió, se filtró y se lavó con agua fría. El producto en bruto se precipitó en metanol / agua y se volvió a purificar por HPLC de fase inversa para dar 542 como un sólido de color castaño claro (5,5 mg). EM (ESI+) 413,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,83 - 5,68 (m, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 4,70 (p, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,44 - 4,25 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 6 H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)

Ejemplo 543 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-etil-piridin-2-ona 543 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 477, a 530 en DMF se añadió yodoetano y fluoruro de cesio para dar 543 (0,734 g, 62 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 8,3, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 7,1, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,4, 1,9, 1 H), 7,43 (d, J = 1,8, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,66 (dd, J = 7,1, 2,0, 1 H), 5,84 (dt, J = 13,2, 6,5, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,94 (d, J = 7,1, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H), 1,24 (t, J = 7,1, 3 H). EM (ESI(+)): m / z 434,1 (M + H)

Ejemplo 544 5-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-1-(2-metoxietil)-piridin-2-ona 544 (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 477, 541 y 1-bromo-2-metoxietano se hicieron reaccionar para dar 544 (0,21 g, 23 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, J = 8,3, 1 H), 8,15 (d, J = 2,5, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,90 (dd, J = 9,5, 2,7, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,9, 1 H), 7,32 (d, J = 1,9, 1 H), 6,49 (d, J = 9,5, 1 H), 5,84 (dt, J = 13,1, 6,5, 1 H), 4,41 (t, J = 4,9, 2 H), 4,16 (t, J = 5,4, 2 H), 3,63 (t, J = 5,4, 2 H), 3,46 (t, J = 4,9, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,6, 6 H). EM (ESI(+)): m / z 464,2 (M + H)

Ejemplo 545 2-[2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-il]-bencenosulfonamida 545 (compuesto de referencia)

A un vial de microondas se añadió bencenosulfonamida (0,0992 g, 0,420 mmol) y acetato de potasio (0,124 g, 0,00126 moles) en acetonitrilo (2,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se purgó de forma minuciosa con N₂. Se añadieron 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,200 g, 0,442 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0485 g, 0,0420 mmol) y el vial se selló inmediatamente. La reacción se calentó hasta 140 °C durante 20 minutos en el microondas. Se añadieron cloruro de metileno y NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 545 como un sólido de color blanco. EM (ESI+) 482,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,67 - 7,55 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,79 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)

Ejemplo 546 amida del ácido (S)-1-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azulen-8-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxílico 546 (compuesto de referencia)

A una solución de 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-vinil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (0,200 g, 0,591 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml) se añadió tetróxido de osmio (0,0473 mmol, 4 % en peso en agua, 0,3 ml) seguido por metaperyodato de sodio (0,253 g, 0,00118 moles) lentamente. La mezcla se agitó a TA durante 6 horas. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio saturado, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]-azuleno-8-carbaldehído. EM (ESI+) 341,1

A una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno-8-carbaldehído (0,100 g, 0,294 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) se añadió L-prolina (0,0372 g, 0,323 mmol) y tamices moleculares 4 Å. Después de 2 horas, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,124 g, 0,588 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró. El producto en bruto se volvió a disolver en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,409 ml, 0,00235 moles), cloruro de amonio (0,0628 g, 0,00118 moles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uronio (0,128 g, 0,000338 moles) y la reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 546 como un sólido de color blanco (15,2 mg). EM (ESI+) 439,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,88 - 5,77 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,85 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,40 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,01 - 2,87 (m, 2 H), 2,24 (dd, J = 16,3, 8,1 Hz, 1 H), 2,13 - 1,99 (m, 1 H), 1,77 - 1,65 (m, 3 H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6 H)

Ejemplos 547 y 548 (R)-2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-amino-1-oxo-propan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 547, y (S)-2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-amino-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 548 (compuestos de referencia)

Etapas 1: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-hidroxil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

Una mezcla de 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno 27, véase la Figura 4 (1,06 g, 2,70 mmol), hidróxido de potasio pulverizado (303 mg, 5,4 mmol), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (24,8 mg, 0,027 mmol), 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propilbifenilo (26,0 mg, 0,054 mmol) se combinaron en un tubo sellado. La mezcla a continuación se recogió en 1,4-dioxano (2,4 ml), agua (2,4 ml) y se selló. La mezcla de reacción se colocó en un baño previamente calentado y se agitó a 100 °C durante la noche. Se añadieron 2,0 eq adicionales de hidróxido de potasio pulverizado, 1 % en moles de tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0), 2 % en moles de 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propil-bifenilo, y 0,2 ml de agua y 1,4-dioxano y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, columna de 80 g, ISCO, 0 - 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-hidroxil-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como un sólido de color amarillo (480 mg, 54 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,87 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,90 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,51 - 4,38 (m, 4 H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Etapas 2: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(metilpropionato-2-oxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

(81 mg, 0,246 mmol) y carbonato de dicesio (240 mg, 0,74 mmol) se suspendieron en N, N-dimetilformamida (0,95 ml) y se trataron con éster 2-bromometílico del ácido propanoico (55 µl, 0,49 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo en un 20 % de MeOH en DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se retiró a vacío para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(metilpropionato-2-oxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno racémico como un líquido - sólido incoloro.

Etapas 3: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-hidroxi-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-di-hidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno

2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(metilpropionato-2-oxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno (102 mg, 0,246 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,97 ml) y agua (0,97 ml) y se trató con como una solución acuosa 1,0 M de LiOH (1,23 ml). La mezcla se calentó a 35 °C durante la noche. Se añadieron 0,55 ml más de la solución acuosa 1,0 M de LiOH y la mezcla se continuó calentando a 35 °C durante 4 h. La solución resultante se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 N, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el ácido carboxílico racémico, 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-hidroxi-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno, como un sólido de color amarillo claro.

Etapas 4:

Cloruro de amonio (52,6 mg, 0,98 mmol) y N, N-diisopropilamina (85 ml, 0,49 mmol) se añadieron a una solución del ácido carboxílico (98 mg, 0,246 mmol) en tetrahidrofurano (0,80 ml). Después de 5 min hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uronio (103 mg, 0,27 mmol) se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio sat., y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por medio de HPLC para dar 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-(1-amino-1-oxopropan-2-iloxi)-4,5-dihidro-6-oxa-3-tia-1-aza-benzo[e]azuleno como una mezcla racémica de 547 y 548 como un sólido de color blanco. CL / EM (ESI+): m / z 400 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 5,81 (m, 1 H), 4,66 (q, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3

H). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral y se analizaron por SFC / MS. Instrumento: Berger Analytical SFC / MS, Columna: ChiralPak AS de Chiral Technologies, 4,6 x 100 mm, tamaño de partícula 5 μ m, caudal: 5,0 ml / min, Detección: UV 254 nm, ajustes de contrapresión: 120 Bares (12 MPa), ajustes de temperatura: 40 C, Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: MeOH, la muestra se pasó bajo condiciones isocráticas a un 40 % de fase móvil B, tiempo de ejecución: 3 minutos, 547 Tiempo de retención: 0,70 minutos, 548 tiempo de retención 0,48 minutos

Ejemplo 601 Ensayo de unión sobre p110 α (alfa) PI3K

Ensayos de unión: Se realizaron experimentos de polarización inicial en un aparato Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para las mediciones de la afinidad de polarización con fluorescencia se prepararon por adición de diluciones en serie 1 : 3 de la p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA), partiendo de una concentración final de 20 μ g / ml en tampón de polarización (10 mM tris, pH = 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, 0,05 % de Chaps y DTT 1 mM) hasta una concentración final de PIP₂ 10 mM (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.). Después de un período de incubación de 30 minutos a TA se interrumpieron las reacciones mediante la adición de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hacen las lecturas con filtros de corte convencional para el fluoróforo rodamina (λ_{exc} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en placas de 384 pocillos de color negro de bajo volumen del tipo Proxiplates (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representaron gráficamente los valores de polarización de fluorescencia 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 usando el soporte lógico KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para el uso en subsiguientes experimentos de competición con inhibidores.

Se determinaron los valores de CI₅₀ de inhibidor mediante la adición de 0,04 mg / ml de p110 alfa PI3K (concentración final) combinada con PIP₂ (concentración final de 10 mM) a unos pocillos que contienen diluciones en serie 1 : 3 de los antagonistas en una concentración final de ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) 25 mM en el tampón de polarización. Después de un período de incubación de 30 minutos a TA, se interrumpieron las reacciones por adición de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Sal Lake City, UT.), de concentraciones finales 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se hicieron lecturas con filtros de corte convencional del fluoróforo rodamina (λ_{exc} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en placas de 384 pocillos de color negro de bajo volumen del tipo Proxiplates (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Se representaron gráficamente los valores de polarización de fluorescencia 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 en el soporte lógico Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

Como alternativa, se determinó la inhibición de la PI3K en un ensayo radiométrico usando enzima recombinante purificada y ATP en una concentración de 1 μ M. Se diluyó el compuesto de la Fórmula I en serie en DMSO al 100 %. La reacción de quinasas se incubó a TA durante 1 h y se terminó la reacción mediante la adición de PBS. Los valores de CI₅₀ se determinaron a continuación usando un ajuste de curva de dosis - respuesta sigmoidea (pendiente variable).

Ejemplo 602 Ensayo de proliferación celular "in vitro"

La eficacia de los compuestos de la Fórmula I se midió mediante un ensayo de proliferación celular empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. *Technical Bulletin TB288*; Mendoza y col., (2002) *Cancer Res.* 62: 5485 - 5488):

1. Una parte alícuota de 100 μ l de cultivo celular que contiene aproximadamente 10⁴ células (PC3, Detroit562 o MDAMB361.1) en el medio se depositó en cada pocillo de una placa de paredes opacas de 384 pocillos.
2. Los pocillos de control se prepararon conteniendo medio y sin células.
3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3 - 5 días.
4. Se equilibraron las placas a TA durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Se mezclaron los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. Se incubó la placa a TA durante 10 minutos para estabilizar la señal de la luminiscencia.
8. Se registró la luminiscencia y se notificó en gráficas como RLU = unidades relativas de luminiscencia.

Como alternativa, se sembraron las células en una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto sometido a ensayo. A continuación se añadió Alamar Blue™ al medio de ensayo, se incubaron las células durante 6 h antes de hacer la lectura con una excitación de 544 nm y una emisión de 590 nm. Se calcularon los valores de CE₅₀ usando un ajuste de curva de dosis - respuesta sigmoidea. La expresión CE₅₀ se refiere a la concentración eficaz semimáxima y es la concentración a la que un fármaco induce una respuesta situada a medio camino entre la línea de base y el máximo después de un cierto tiempo de exposición especificado. Esta se usa comúnmente como una medición de la potencia del fármaco.

Los efectos anti-proliferativos de los compuestos a modo de ejemplo de la Fórmula I (todos los compuestos excepto el 127 son compuestos de referencia) se midieron mediante el ensayo CellTiter-Glo® frente a varias líneas celulares tumorales, incluyendo las siguientes: tipo de tejido estado de mutación

Línea celular	Tipo de tejido	Estatus de mutación	CE50 (μmoles) 127	CE50 (μmoles) 193	CE50 (μmoles) 375	CE50 (μmoles) 440	CE50 (μmoles) 463
AU565	Mama	WT	0,037	0,493	0,241	1,235	0,225
BT474	Mama	PI3K con AMP			0,428	1,634	0,638
CAL120	Mama	WT					
CAL51	Mama	PI3K / PTEN					
EFM19-2A	Mama	WT					
EVSA-T	Mama	PTEN	0,147	2,741	0,225	4,932	0,746
HCC1954	Mama	PI3K			0,348	1,616	0,340
KPL4	Mama	PI3K			0,151	0,338	0,103
MCF7	Mama	PI3K					
MDA-MB-231	Mama	K-RAS					
MDA-MB-361.1	Mama	PI3K	0,060	0,943	1,088	2,606	0,855
MFM223	Mama	PI3K			0,739	4,414	0,559
SKBR3	Mama	WT				1,728	
T47D	Mama	PI3K			0,145	0,569	0,185
Colo205	Colon	B-Raf					
HCT116	Colon	PI3K / KRAS					
KM12	Colon	PTEN			1,749		0,321
MDST8	Colon	PTEN			1,738		1,721
RKO	Colon	PI3K					
LN229	Glioma	PI3K					
U87MG	Glioma	PTEN			0,858		2,093
H1703	Pulmón (NSCLC)	WT					
H2122	Pulmón (NSCLC)	K-RAS			1,174	10	0,542
H520	Pulmón (NSCLC)	PTEN			0,226		0,972
537MEL	Melanoma	PTEN					
A2058	Melanoma	PTEN					
A375	Melanoma	B-Raf					
IGROV1	De ovario	PI3K					
TOV21GX1	De ovario	PI3K / PTEN					
PC3	Próstata	PTEN			0,145	3,029	0,185

5

Ejemplo 603 Permeabilidad de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 en placas Millipore Multiscreen a 1×10^5 células / cm² y se cultivaron durante 20 días. Subsiguientemente se evaluó la permeabilidad del compuesto. Se aplicaron los compuestos a la superficie apical (A) de monocapas celulares y se midió la permeación del compuesto hacia el interior del compartimento basolateral (B). Esto se realiza en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calcula para cada compuesto un valor de coeficiente de permeabilidad, P_{app} , una medida de la tasa de permeación del compuesto a través de la membrana. Se agrupan los compuestos en potencial de absorción bajo ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^{-6}$ cm / s) o alto ($P_{app} > 1,0 \times 10^{-6}$ cm / s), basándose en la comparación con unos compuestos de control con absorción establecida en humanos.

15

Para la evaluación de la capacidad de un compuesto de experimentar un eflujo activo, se determinó la relación entre el transporte basolateral (B) y el apical (A) en comparación con A en relación con B. Los valores de $B - A / A - B > 1,0$ indican la aparición de un eflujo celular activo.

20

Ejemplo 604 Eliminación de hepatocitos

Se usan suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizan a una concentración de compuestos 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 un 0,25 %. Se realizan también incubaciones de control en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se extraen muestras por duplicado (50 μ l) de la mezcla de incubación al cabo de 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra de control solo al cabo de 60 minutos) y se añaden a metanol que contiene el patrón interno (100 μ l) - para terminar la reacción. Como compuestos de control se pueden usar tolbutamida, 7-hidroxycumarina y testosterona. Se centrifugan las muestras y se agrupan los sobrenadantes en cada instante en el tiempo para el análisis por LC - EM / EM. A partir de una representación gráfica del ln de la relación de áreas de picos (área de pico del compuesto original / área de pico de patrón interno) frente al tiempo, se calcula la eliminación intrínseca (CL_{int}) tal como sigue: $CL_{int} (\mu\text{l} / \text{min} / \text{millón de células}) = V \times k$, en la que k es la constante de velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente del ln de la concentración representado frente al tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como $\mu\text{l} \times 10^6 \text{ células}^{-1}$.

Ejemplo 605 Inhibición del citocromo P450

Se pueden explorar los compuestos de la Fórmula I frente a dianas CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a aproximadamente 10 concentraciones por duplicado, con una concentración máxima de aproximadamente 100 μ M. Se pueden usar inhibidores convencionales (furaflina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol) como controles. Las placas se pueden leer en modo fluorescencia con un aparato BMG LabTechnologies PolarStar.

Ejemplo 606 Inducción del citocromo P450

Se pueden cultivar hepatocitos humanos recién aislados procedentes de un donante individual durante aproximadamente 48 h antes de la adición de un compuesto de la Fórmula I a tres concentraciones y se pueden incubar durante 72 h. Se añaden sustratos de sonda de CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del fin de la incubación. Al cabo de 72 h se extraen células y medios y se cuantifica por CL - EM / EM el grado de metabolismo de cada sustrato de sonda. Se controla el experimento mediante el uso de inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado.

Ejemplo 607 Unión sobre proteína de plasma

Se preparan soluciones de un compuesto de la Fórmula I (5 μ M, concentración final de DMSO de un 0,5 %) en tampón y 10 % de plasma (v / v en tampón). Se monta una placa de diálisis HT de 96 pocillos de tal modo que cada pocillo se divide en dos por una membrana de celulosa semipermeable. Se añade la solución tampón a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado; se realizan a continuación unas incubaciones a 37 °C a lo largo de 2 h por triplicado. A continuación se sacan las células y se combinan las soluciones para cada lote de compuestos en dos grupos (grupo sin plasma y grupo que contiene plasma) y se analizan por CL - EM / EM usando dos conjuntos de patrones de calibración para las soluciones sin plasma (6 puntos) y que contiene plasma (7 puntos). Se calcula para el compuesto el valor no unido de la fracción.

Ejemplo 608 Bloqueo del canal hERG

Se evalúan los compuestos de la Fórmula I para determinar la capacidad de modular el flujo de rubidio procedente de las células HEK-294 que expresan de modo estable los canales de potasio hERG usando una metodología de flujo establecida. Se preparan las células en un medio que contiene RbCl, se depositan en placas de 96 pocillos y se cultivan durante la noche para que formen monocapas. El experimento de flujo se inicia mediante la aspiración del medio y el lavado de cada pocillo con $3 \times 100 \mu\text{l}$ de tampón de pre-incubación (que contiene una concentración baja de $[K^+]$) a TA. A continuación de la aspiración final se añaden a cada pocillo 50 μl del compuesto de reserva de trabajo (2 x) y se incuban a TA durante 10 minutos. A continuación se añaden 50 μl de tampón de estimulación (que contiene una concentración alta de $[K^+]$) a cada pocillo, dando las concentraciones finales de compuesto de ensayo. Se incuban las placas de células a TA durante 10 minutos más. A continuación se transfieren 80 μl de sobrenadante de cada pocillo a unos pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizan por espectroscopía de emisión atómica. Se explora el compuesto como curvas de Cl_{50} duplicadas de 10 puntos, $n = 2$, a partir de una concentración máxima de 100 μ M.

Ejemplo 609 Xenoinjerto de tumor *in vivo*

Los animales apropiados para los experimentos transgénicos se pueden obtener de fuentes comerciales convencionales. Se implantaron células de cáncer de mama MDA-MB-361.1 (mutante PI3K) en grupos de ratones sin pelo Taconic por vía subcutánea en el flanco trasero. Los xenoinjertos de ratón se dosificaron a diario durante 21 días con fármaco o con vehículo. Se registraron los tamaños tumorales dos veces por semana a lo largo del transcurso del estudio. Se registraron también los pesos corporales de los ratones dos veces por semana y los ratones se observaron de forma regular. Se midió el volumen tumoral en dos dimensiones (longitud y anchura)

usando un pie de rey del tipo Ultra Cal-IV (modelo 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA) y se analizó con el soporte lógico Excel v.11.2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Se representaron gráficamente unas gráficas de inhibición tumoral usando el soporte lógico KaleidaGraph, versión 3.6 (Synergy Software; 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 usando una balanza Adventurera Pro AV812 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ). Se generaron unas gráficas usando el soporte lógico KaleidaGraph versión 3.6. El cambio de peso en porcentaje se calculó usando la fórmula: cambio de peso en porcentaje del grupo = $(1 - (\text{peso inicial} / \text{nuevo peso})) \times 100$.

Se practicó sin demora la eutanasia a aquellos ratones cuyo volumen tumoral superó los 2000 mm^3 o cuya pérdida de peso corporal fue superior a un 20 % de su peso de partida, de acuerdo con las directrices de las autoridades reguladoras.

La inhibición del crecimiento tumoral en porcentaje (% de INH) al final del estudio (EOS, *end of study*) se calculó usando la fórmula: % de INH = $100 \times (\text{volumen tumoral medio al EOS en animales a los que se ha dado vehículo} - \text{volumen tumoral medio al EOS en animales a los que se ha dado el fármaco}) / \text{volumen tumoral medio al EOS en los animales a los que se ha dado vehículo}$.

Se determinó la incidencia tumoral (TI, *tumor incidence*) sobre la base del número de tumores medibles que quedan en cada grupo al final del estudio. Se definió una respuesta parcial (PR, *partial response*) como una reducción > 50 % pero < 100 % en el volumen tumoral, en comparación con el volumen tumoral de partida, observado cualquier día del estudio. Se definió una respuesta completa (CR, *complete response*) como una reducción de un 100 % en el volumen tumoral, en comparación con el volumen tumoral de partida, observado cualquier día del estudio. Se analizaron los datos y se determinaron los valores p usando el ensayo de Dunnett con el soporte lógico estadístico JMP, versión 5.1.2 (SAS Institute; Cary, NC). Los volúmenes tumorales individuales al final del estudio y el volumen tumoral medio $\pm$ valores de desviación estándar de la media se calcularon usando el soporte lógico estadístico JMP, versión 5.1.2. Los datos del peso corporal se representaron gráficamente sobre la base del porcentaje medio de cambio con respecto a los pesos corporales iniciales $\pm$ desviación estándar de la media.

Ejemplo 610 Ensayo de inducción de fosfo-AKT.

En una placa de cultivo de tejido de 6 pocillos se sembraron células a una densidad de 5×10^5 células por pocillo durante la noche. Se trataron las células con una CE_{80} del compuesto de la Fórmula I. A continuación del tratamiento se lavaron las células una vez con PBS frío y se lisaron en tampón de extracción 1X Cell de Biosource (Carlsbad, CA) complementado con inhibidores de la proteasa (Roche, Mannheim, Alemania), PMSF 1 mM y cócteles de inhibidores de proteasa 1 y 2 de Sigma (St. Louis, MO). Se realizó la determinación de la concentración de proteínas usando el kit de evaluación de proteínas Pierce BCA (Rockford, IL). Se evaluaron los niveles de pAkt (Ser⁴⁷³) y de Akt total usando kits de perlas de Biosource (Carlsbad, CA) y el sistema Luminex Bio-Plex (Bio-Rad, Hercules, CA).

Las palabras “comprender”, “comprendiendo / que comprende”, “incluir”, “incluyendo / que incluye” e “incluye” cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones tienen por objeto especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas que se exponen, pero estas no excluyen la presencia o la adición de otras una o más características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 2-(3-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-metil-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepin-8-carboxamida.
5
2. Una composición farmacéutica que está compuesta por el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, agente de deslizamiento, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, que opcionalmente comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un agente quimioterapéutico, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente de tratamiento de una enfermedad cardiovascular, un
10 agente de tratamiento de una enfermedad hepática, un agente anti-viral, un agente de tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente de tratamiento de la diabetes, y un agente de tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia.
3. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer seleccionado de entre mama, ovarios, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, naso-
15 faringe, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon - recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.
4. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
20
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
25
6. Un kit para tratar un estado patológico mediado por PI3K, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; y b) instrucciones para su uso.
30

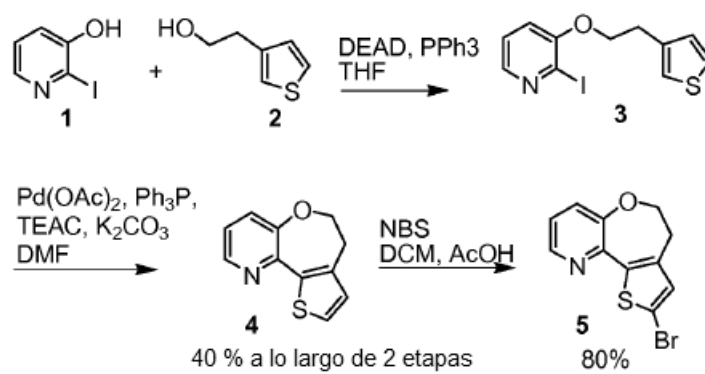


Figura 1

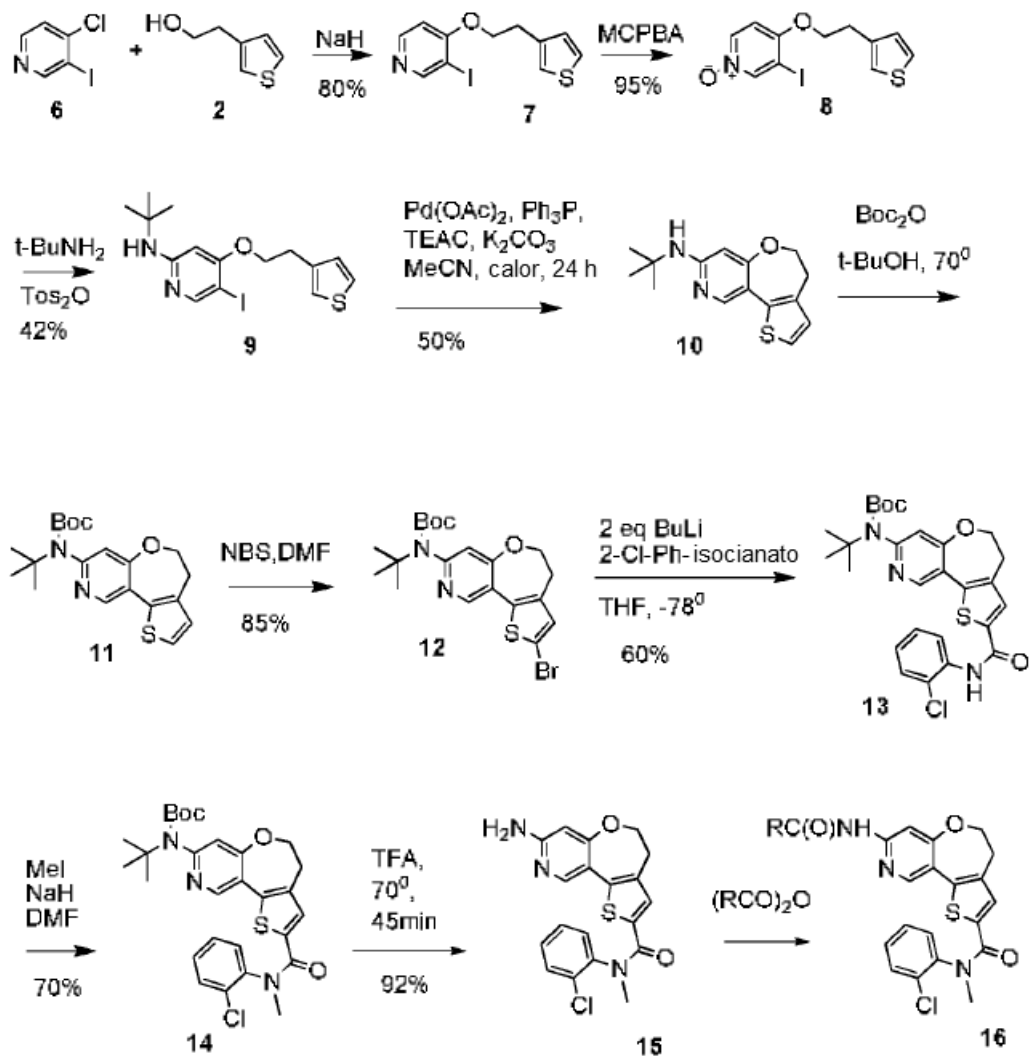


Figura 2

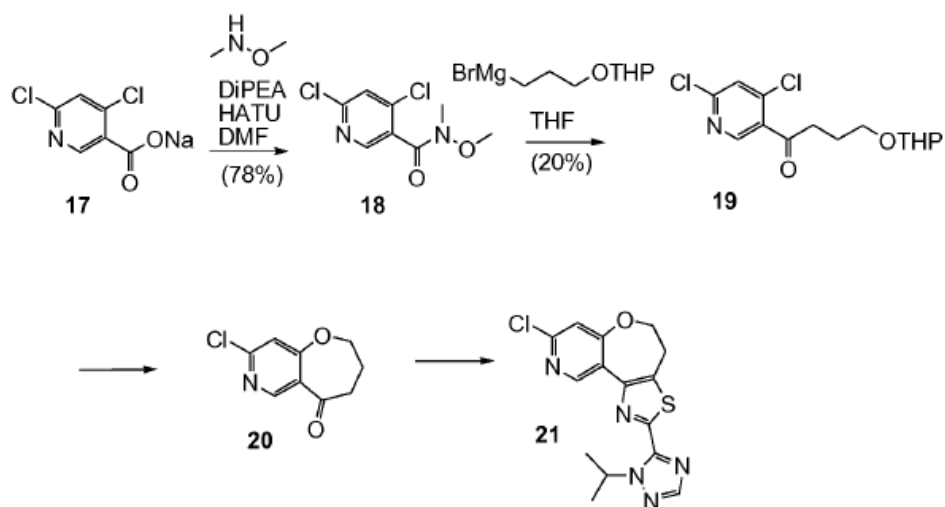


Figura 3

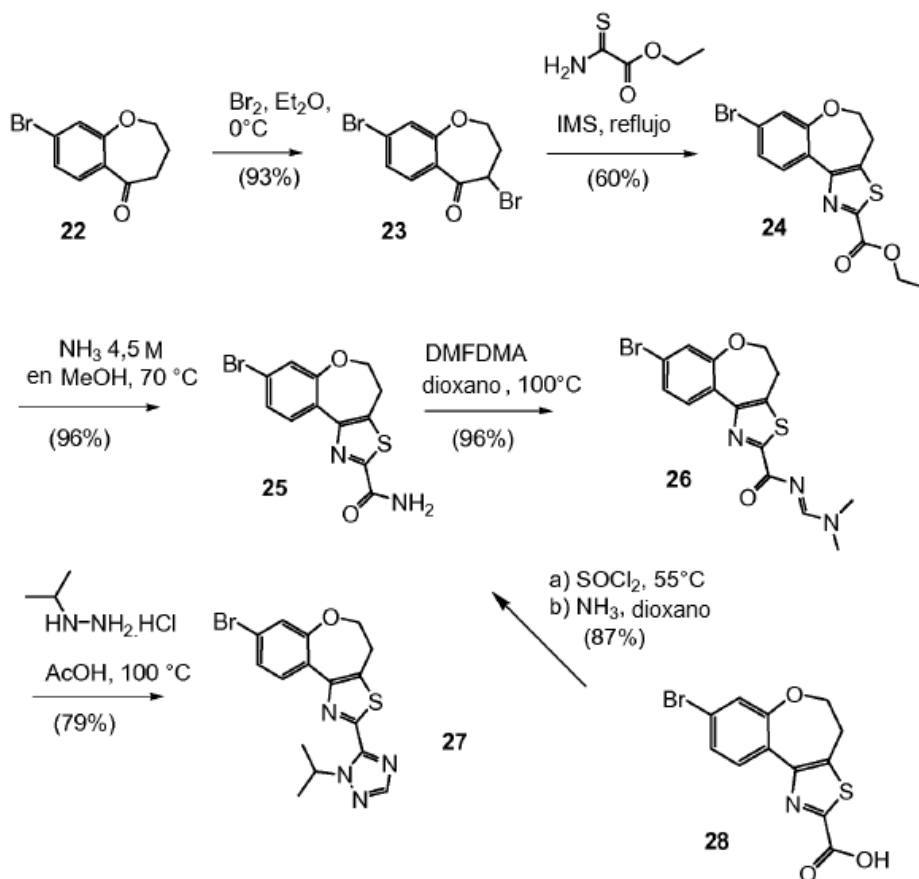


Figura 4

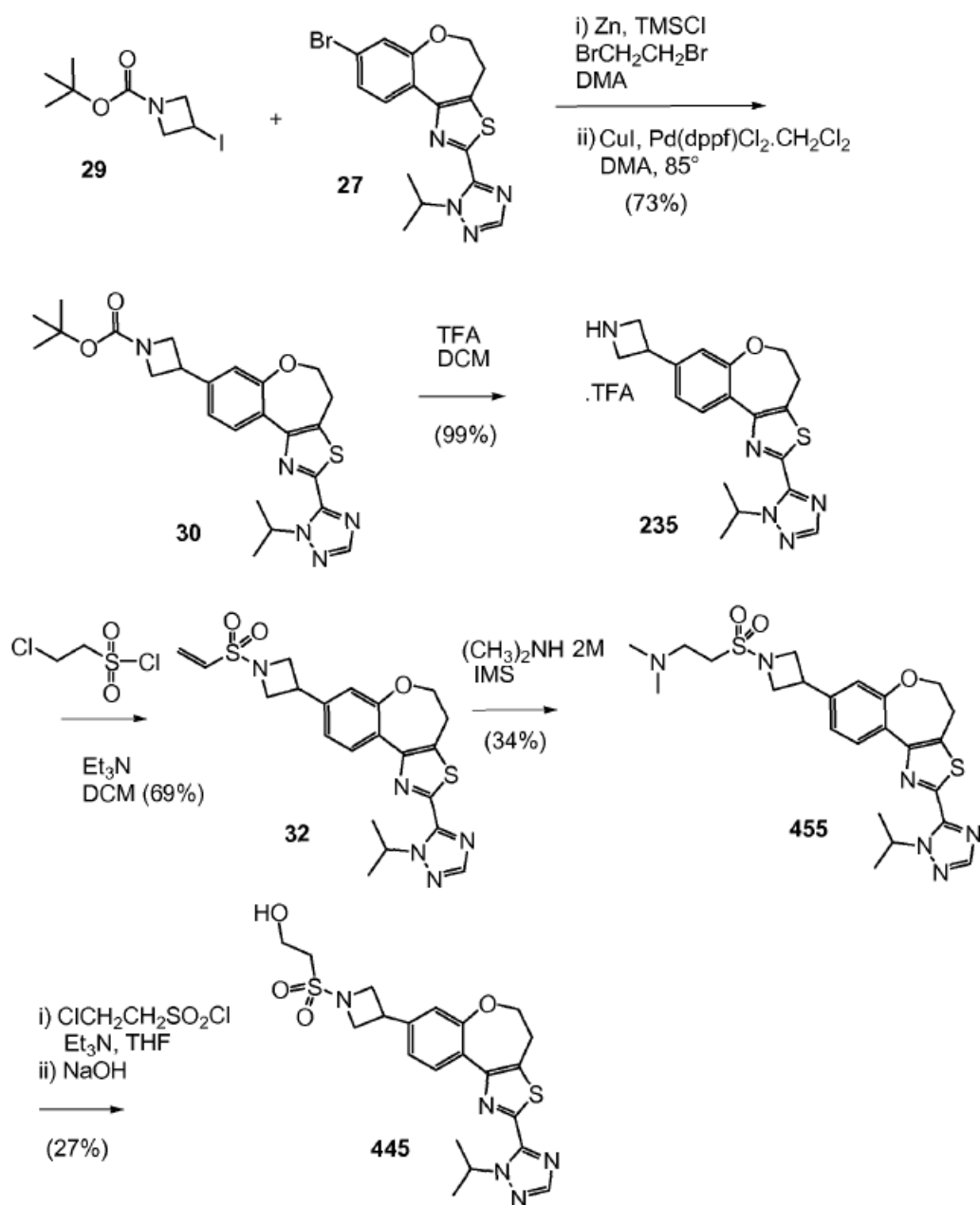


Figura 5

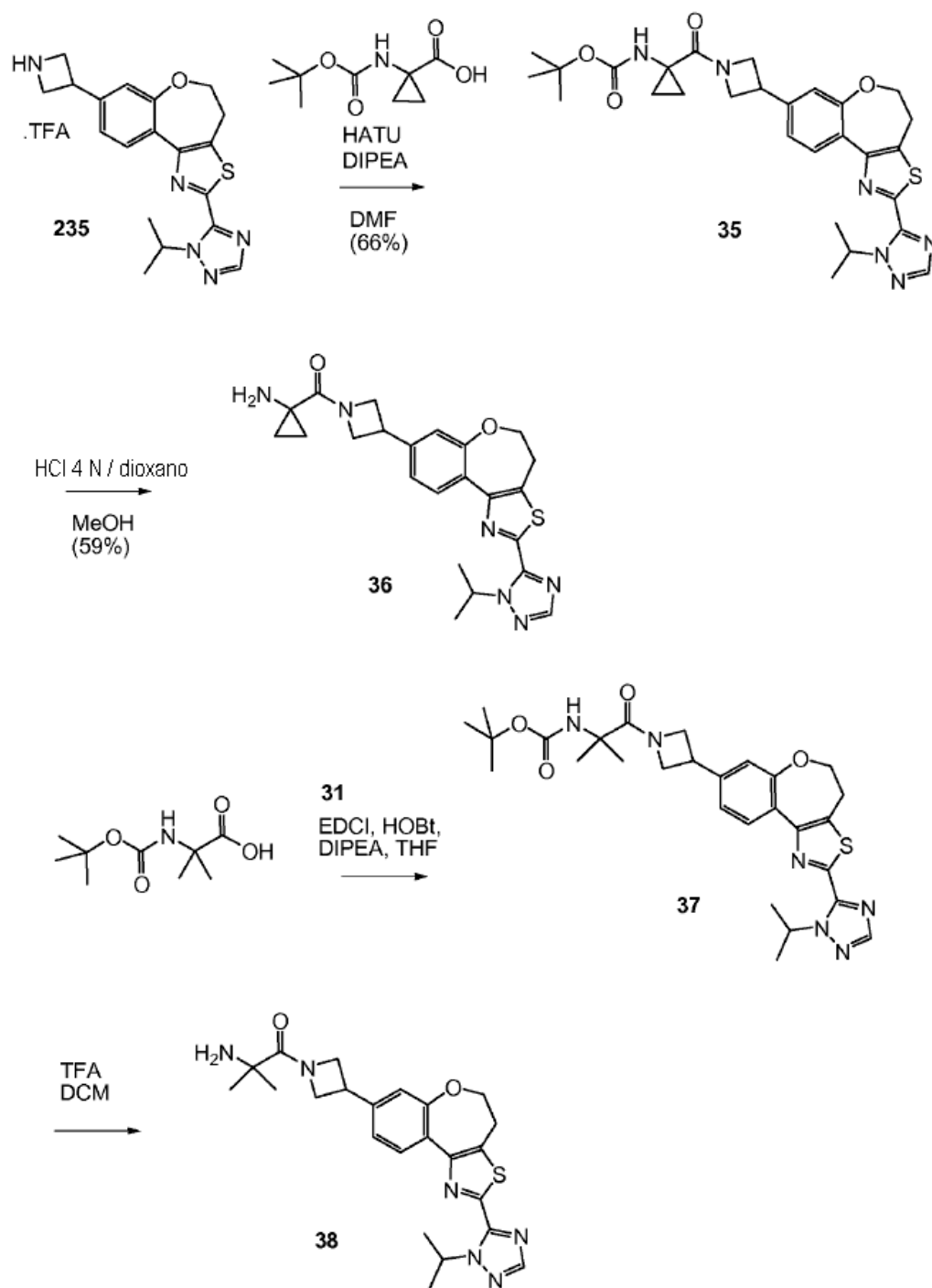


Figura 6

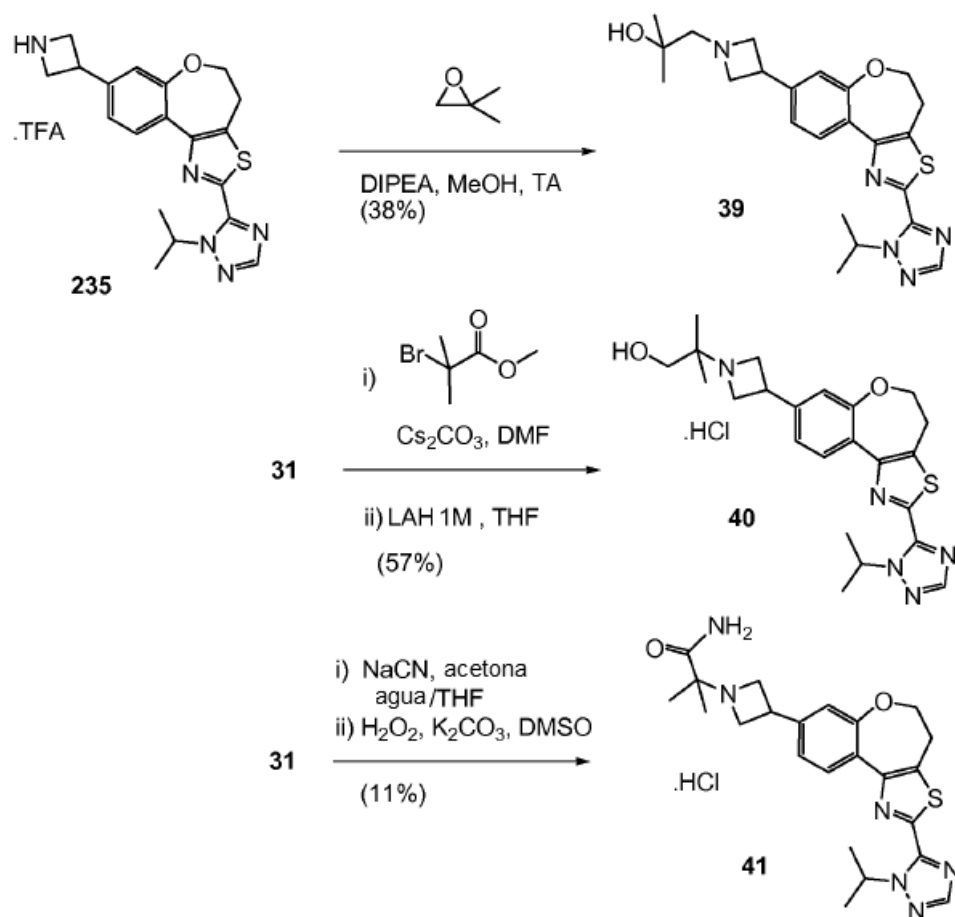


Figura 7

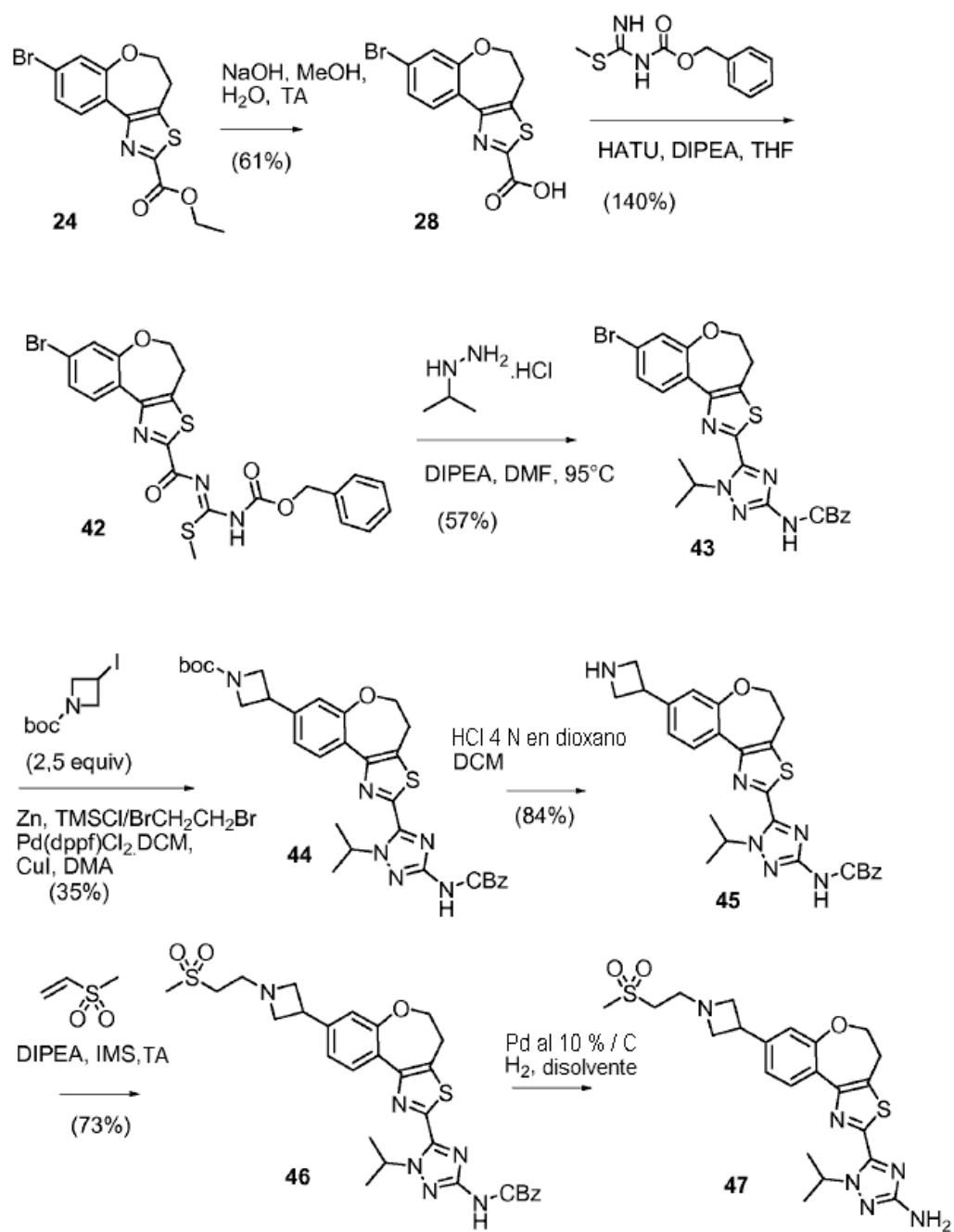


Figura 8

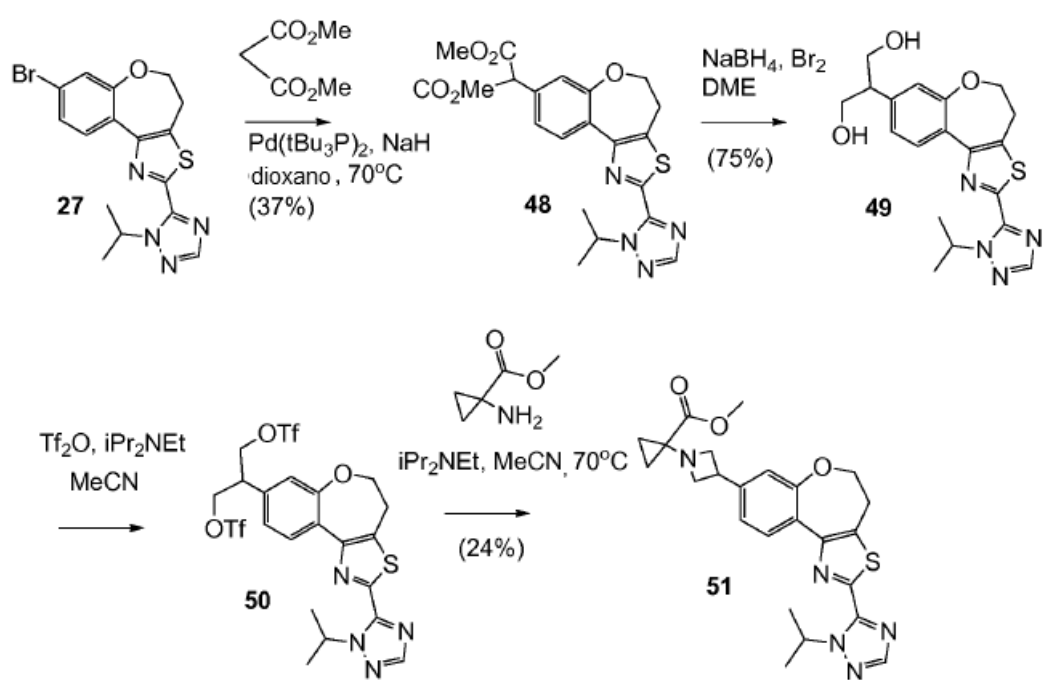


Figura 9

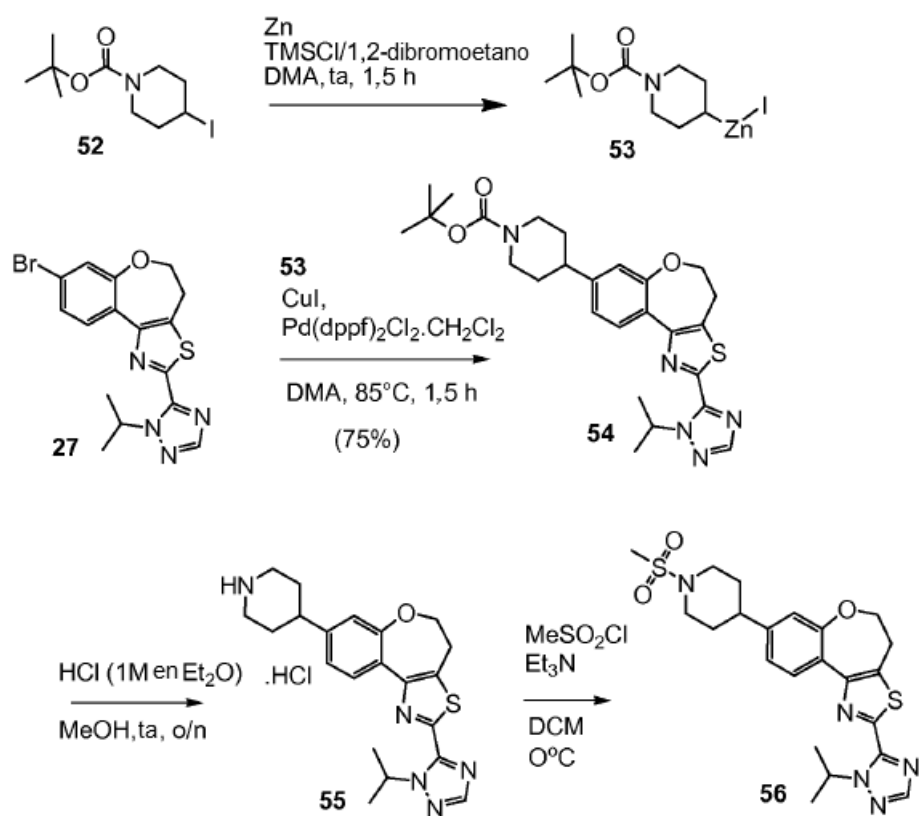


Figura 10

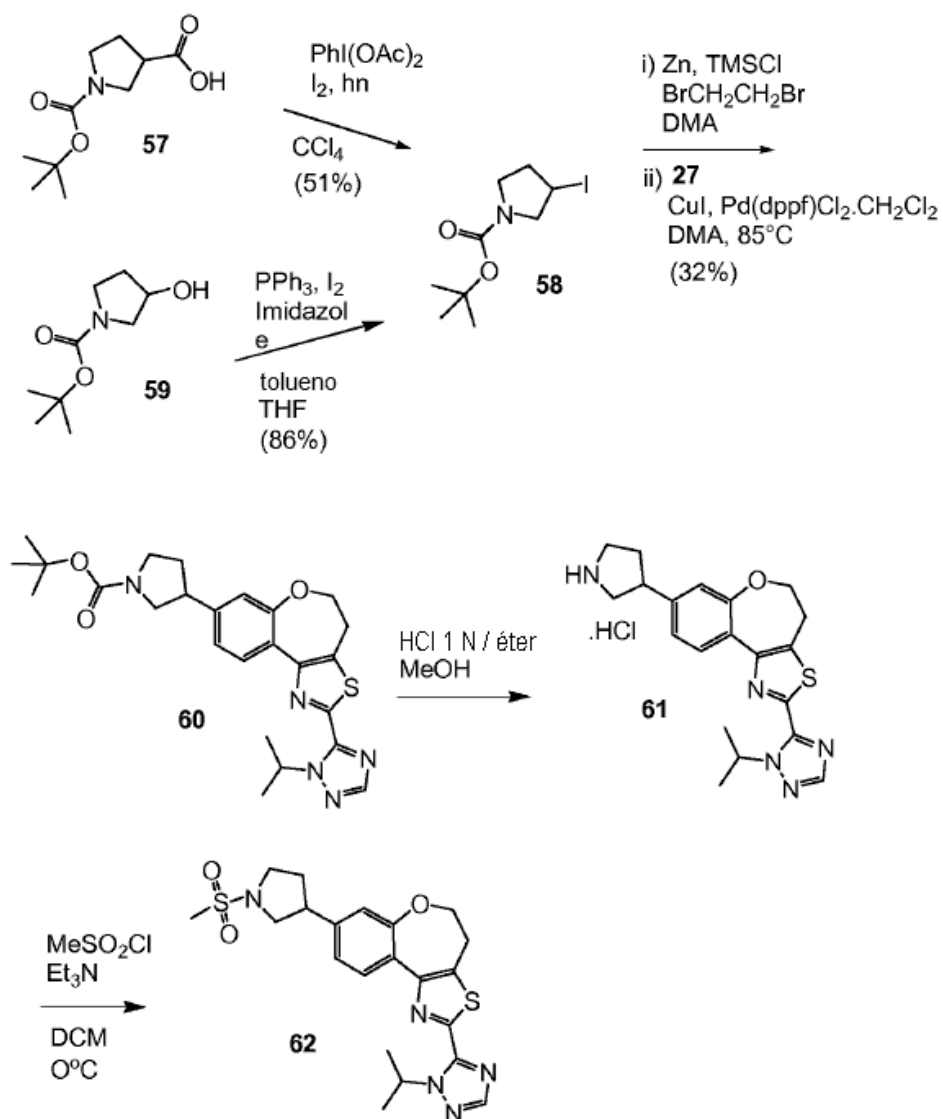


Figura 11

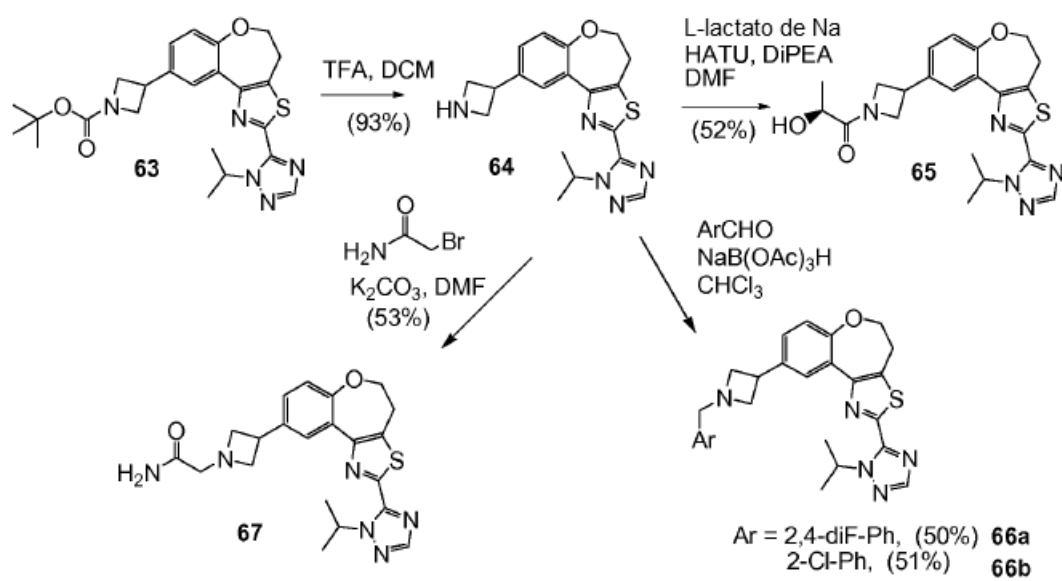


Figura 12

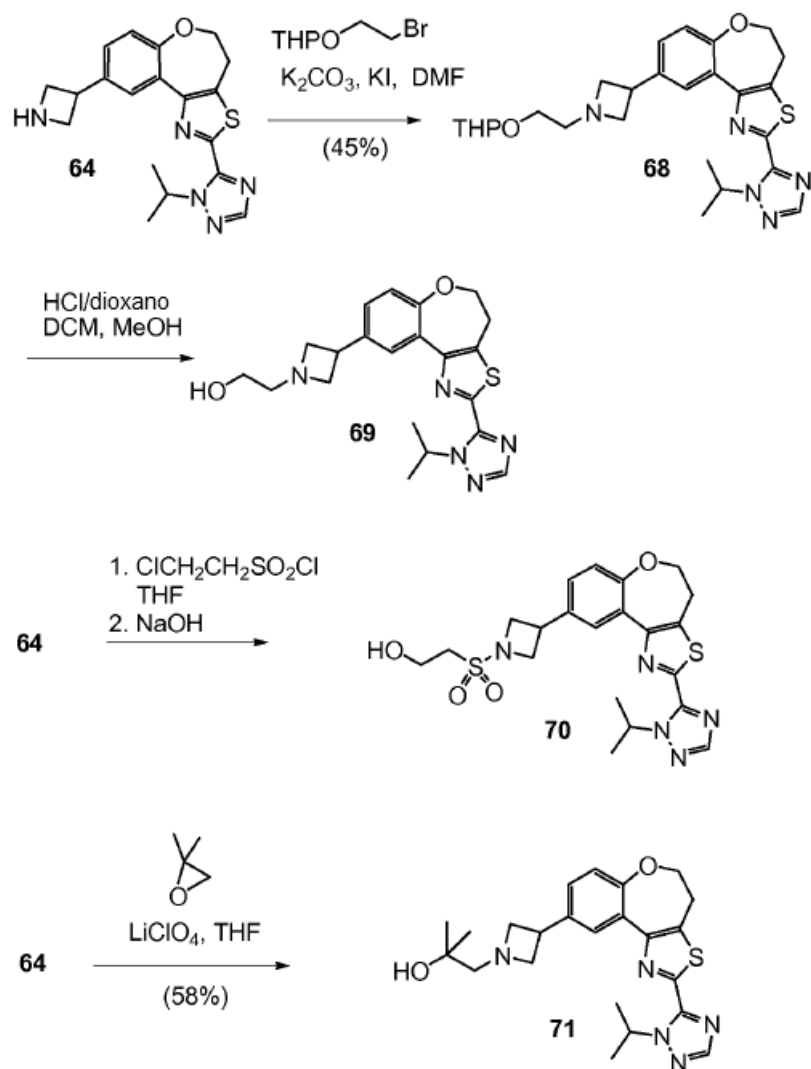
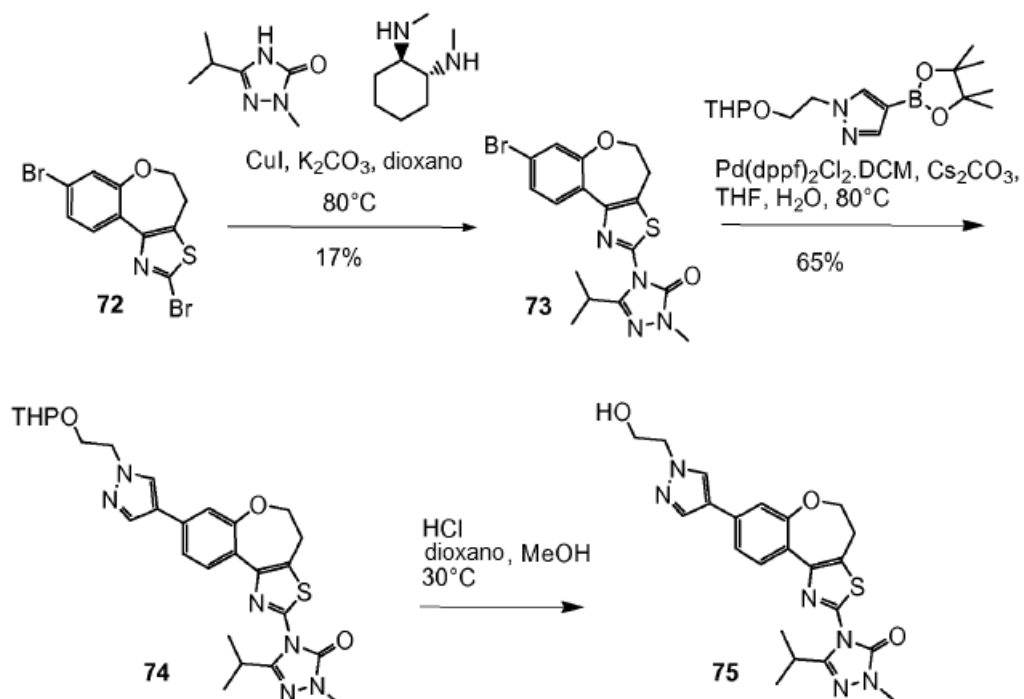
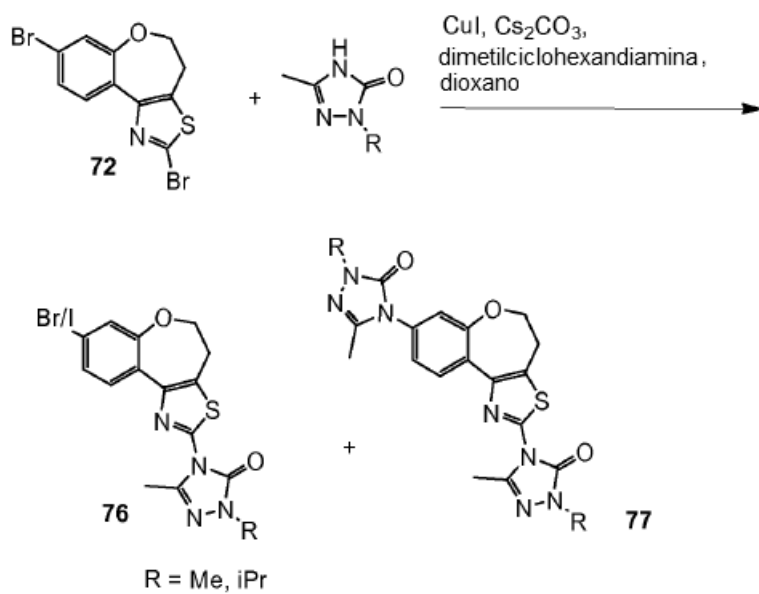


Figura 13

**Figura 14****Figura 15**