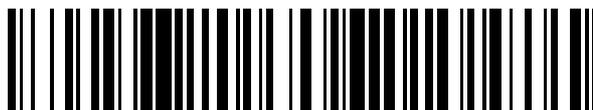


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 569**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4196 (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 13193562 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2711368**

54 Título: **Compuestos de benzoxazepina como inhibidores de la PI3K y métodos de uso**

30 Prioridad:

28.09.2009 US 246381 P

03.05.2010 US 330685 P

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

19.05.2016

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.;

HEALD, ROBERT;

HEFFRON, TIMOTHY;

JONES, MARK;

KOLESNIKOV, ALEKSANDR;

NDUBAKU, CHUDI;

OLIVERO, ALAN G.;

PRICE, STEPHEN;

STABEN, STEVEN y

WANG, LAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

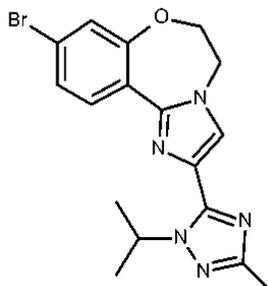
ES 2 570 569 T3

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

DESCRIPCIÓN

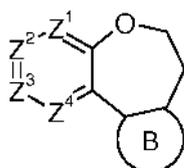
Compuestos de benzoxazepina como inhibidores de la PI3K y métodos de uso

5 La invención se refiere al compuesto 9-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo [1,2-d][1,4]benzoxazepina



que se usa para preparar compuestos con actividad anticancerígena y más específicamente a compuestos a compuestos que inhiben la actividad de la cinasa PI3.

10 La presente solicitud proporciona compuestos de benzoxazepina y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por las cinasa PI3, concretamente compuestos de Fórmula I:

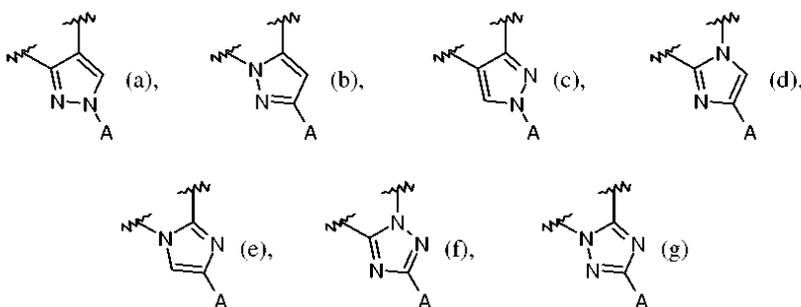


I

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

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

20 B es un anillo de pirazolilo, imidazolilo o triazolilo condensado al anillo de benzoxepina y seleccionado entre las estructuras:



25 R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan independientemente 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)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, alquilo C₁-C₁₂, alquilenilo C₂-C₈, alquiniilo C₂-C₈, carbocicliilo C₃-C₁₂, heterocicliilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, -(carbocicliilo C₃-C₁₂)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heterocicliilo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(carbocicliilo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicliilo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicliilo C₂-C₂₀)-(heterocicliilo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicliilo C₂-C₂₀)-(carbocicliilo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicliilo C₂-C₂₀)-C(=O)-(heterocicliilo C₂-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenilo C₁-C₁₂)-(heterocicliilo 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)-(heterocicliilo 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)-(heterocicliilo C₁-C₂₀),

-(alquileo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquileo C₁-C₁₂)-NHC(=O)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-NR¹⁰R¹¹ y -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹,
 en el que el alquilo, alqueno, alquino, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos
 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰,
 5 -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, oxo y -OR¹⁰;
 A se selecciona entre -C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀ en el que el arilo,
 heterociclilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente
 entre F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹,
 10 -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo
 C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹²(alquileo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰,
 -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo
 C₁-C₁₂)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)R¹⁰, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo
 15 C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, -(carbociclilo C₃-C₁₂)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heterociclilo
 C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquileo
 C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo
 C₂-C₂₀)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquileo
 C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-C(=O)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo
 C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquileo
 20 C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂), -(alquileo C₁-C₁₂)-C(=O)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo
 C₁-C₁₂)C(=O)OR¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(alquileo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -(alquileo
 C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₁-C₂₀),
 -(alquileo C₁-C₁₂)-NR¹⁰-(alquileo C₁-C₁₂)-NHC(=O)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₁-C₂₀),
 -(alquileo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹ y -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀)-(alquilo C₁-C₁₂)-NR¹⁰R¹¹,
 en el que alquilo, alqueno, alquino, alquileo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos
 25 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰,
 -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ y -OR¹⁰;
 R⁵ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₁₂, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados
 independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -N₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃,
 -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂CH₃;
 30 R⁶ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y arilo C₆-C₂₀, cada
 uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente 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(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹¹, fenilo, piridinilo, tetrahydro-furan-2-ilo,
 35 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; o
 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀, sustituido
 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, CH₃, C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C₆H₅,
 40 piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahydrofurano-carbonilo,
 2-metoxi-fenilo, benzóilo, ciclopropilmetilo, (tetrahydrofurano-2-il)metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo,
 4-metil-piperazin-carbonilo, pirrolidin-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)CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂ y
 45 -S(O)₂CH₃;
 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀),
 -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo
 C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con
 uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH,
 50 -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,
 55 2-oxopirrolidin-1-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y 4-morfolinilo; o
 R¹⁰ y R¹¹ cuando se unen a un átomo de nitrógeno junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un
 anillo heterociclilo C₂-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀ cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más
 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂,
 -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, oxo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃,
 60 -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH y -C(CH₃)₂OH; y
 R¹³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂,
 -CON(CH₃)₂, -NO₂ y -S(O)₂CH₃.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de hidrocarburo, monovalente, de
 65 cadena lineal o ramificada, saturada de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo puede estar
 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra

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

El término "alquileno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de hidrocarburo, divalente, de cadena lineal o ramificada, saturada de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquileno es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) y propileno (-CH₂CH₂CH₂-).

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo, monovalente, de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, enlace doble sp², en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente 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=CH₂) y alilo (-CH₂CH=CH₂).

El término "alquenileno" se refiere a un radical de hidrocarburo, divalente, de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, enlace doble sp², el que el radical alquenilo radical 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 (-CH₂CH=CH-).

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

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

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático, monovalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) en forma de un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos 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 en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monociclos 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, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

"Ariilo" significa un radical de hidrocarburo, aromático, monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir del átomo de carbono individual del sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares 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 obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

"Ariileno" significa un radical de hidrocarburo aromático, divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) obtenido a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Ariileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen radicales obtenidos a partir 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", "heterocicli" y "anillo heterociclo" se usan intercambiamente en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente saturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, los restantes átomos en el anillo son C, en el que uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros del anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente en los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 al presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterocicli" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo se condensan con un anillo saturado, 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, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 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-indolil quinolizínilo y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos en el anillo se sustituyen con restos oxo (=O) son pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclos en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente, de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de los 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, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazínilo, piridazínilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

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

A modo de ejemplo, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o p-carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico y a medidas profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o frenar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficioso o deseados incluyen, alivio de los síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede indicar la prolongación de la supervivencia en comparación de la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se va a prevenir la afección o trastorno.

El término "cáncer" se refiere o describe el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerígenas. Los ejemplos de cáncer incluyen, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o enfermedades linfoides malignas. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer

hepatoceular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como el cáncer de cabeza y cuello.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles en su correspondiente imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su correspondiente imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto 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 imágenes especulares la una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles la una de la otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente siguen 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 por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, 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, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la señal de rotación del plano de la luz polarizada por el compuesto, significando con (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares unas de otras. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como mezcla racémica o racemato, que puede suceder cuando una reacción o proceso químico se ha realizado de forma no estereoselectiva o estereoespecificada. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refiere a una mezcla equimolecular de dos especies enantiomérica, desprovista de actividad óptica.

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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", 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 a sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro., bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como ion acetato, un ion succinato u otro contraion. El contraion puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga del compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la solicitud es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por 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 ácido alfa-hidroxi, 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 cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

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

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

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, etilacetato, ácido acético y etanolamina.

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

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, que incluye los compuestos de Fórmula I, también pretende representar los hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, que incluye los compuestos de Fórmula I, también pretende representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Se incorporan diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como 3H, 13C y 14C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imágenes, tal como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía controlada por ordenador de emisión de fotones individuales (SPECT) que incluye los ensayos de distribución de fármaco o tejido sustrato, o en tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos con deuterio pueden tener mejores propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinéticos del fármaco), referentes a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi-vida in vivo o menos requisitos de dosificación. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y fármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Además, las sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, 2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la semivida in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable del átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de manera natural abundante. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) se entiende que representa deuterio.

Para los propósitos ilustrativos, los Procedimientos Generales muestran métodos generales que pueden aplicarse para la preparación de los compuestos de Fórmula I, así como sus intermedios clave. Las secciones Esquemas y Ejemplos contienen más descripciones detalladas de las etapas de reacción individuales. Los expertos en la materia apreciarán que otras rutas sintéticas pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque determinados rutas y materiales de partida se representan en los Esquemas, Procedimientos generales y Ejemplos, otras rutas y materiales de partida pueden sustituirse para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Para la preparación de los compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de los intermedios funcionales remotos (por ejemplo, amina primaria o secundaria). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino

protectores adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y sus usos, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, Tercera Ed., 1999.

En los métodos de preparación de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o series de etapas se separan y/o purifican (separados en lo sucesivo en el presente documento) hasta el grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la materia. Típicamente tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; escala analítica pequeña; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de pequeña escala de cromatografía de capa fina y ultrarrápida.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para fijarse sobre para hacer separable un producto deseado, material de partida que no ha reaccionado, reacción de un subproducto o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, por ejemplo carbón activo, tamices moleculares, medios de intercambio iónicos o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de fijación, tal como anticuerpos, proteínas de fijación, quelantes selectivos, tal como éteres corona, o reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX).

La selección de los métodos apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medio ácido y básico en extracción multifase. Un experto en la materia aplicará las técnicas más apropiadas para alcanzar la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna quiral de HPLC.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros conversión a los estereoisómeros puros, y (3) 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).

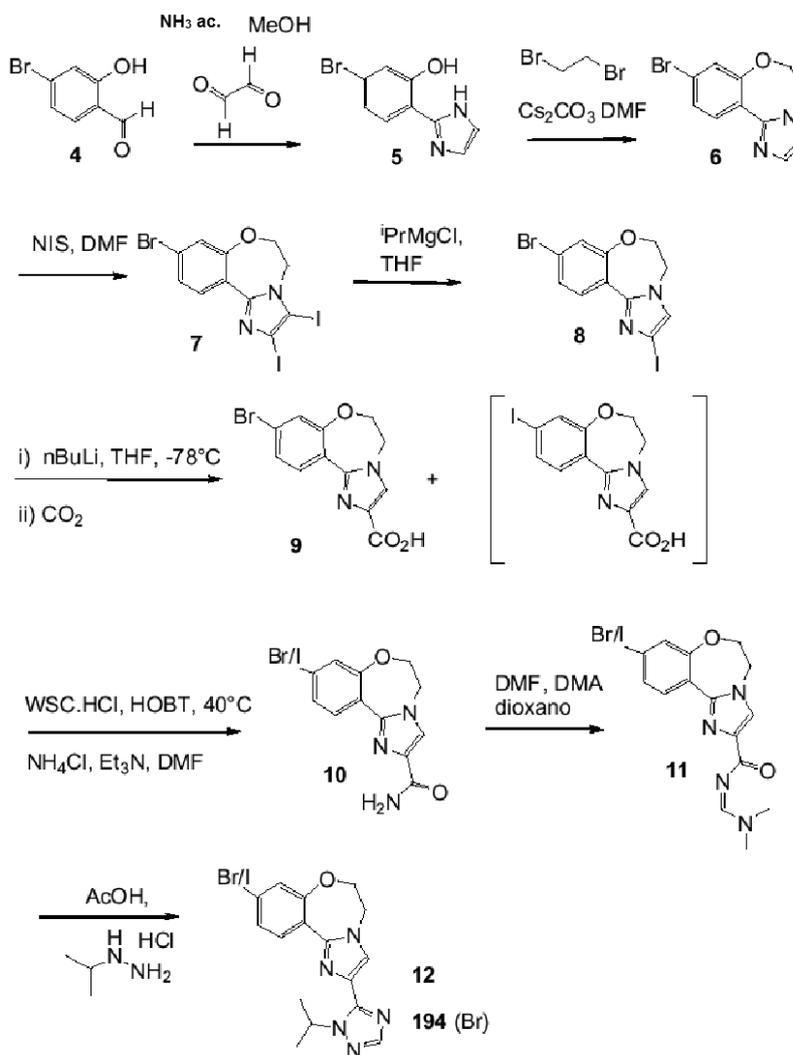
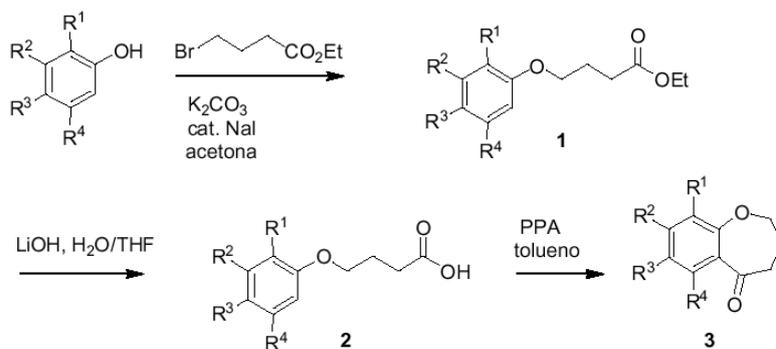
En el método (1), las sales diastereoméricas pueden formarse por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducir a separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanfor sulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico pueden dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, por 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 pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. A Un método para determinar la pureza óptica implica formar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. *J. Org. Chem.* (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o enantiómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase inversa y normal siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos

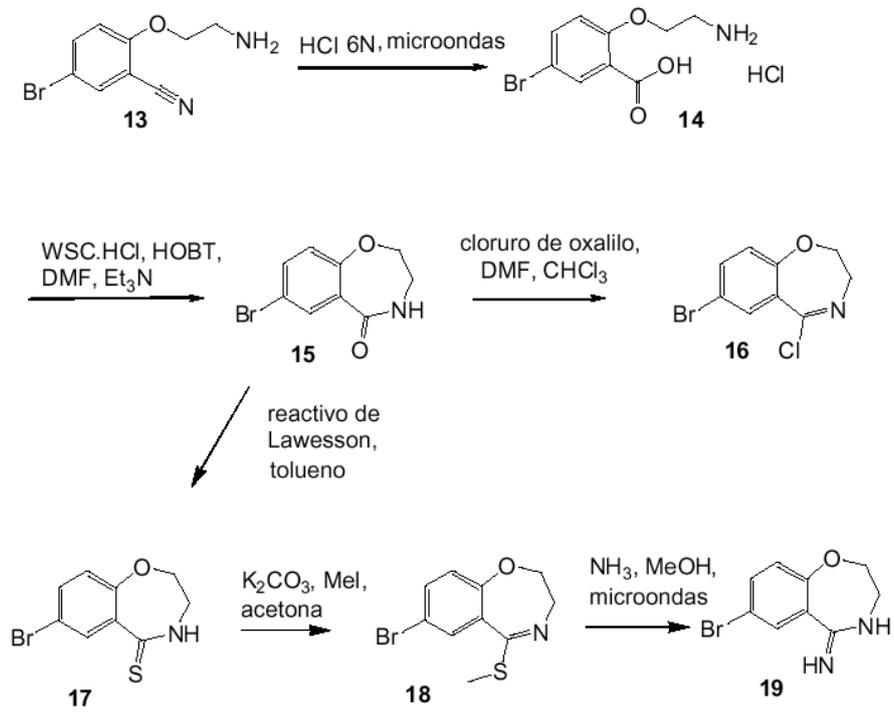
enantiómeros pueden separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por los métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como la rotación óptica y dicroísmo circular.

5

Los siguientes ESQUEMAS la fabricación del compuesto 9-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepina y su uso como intermedio.

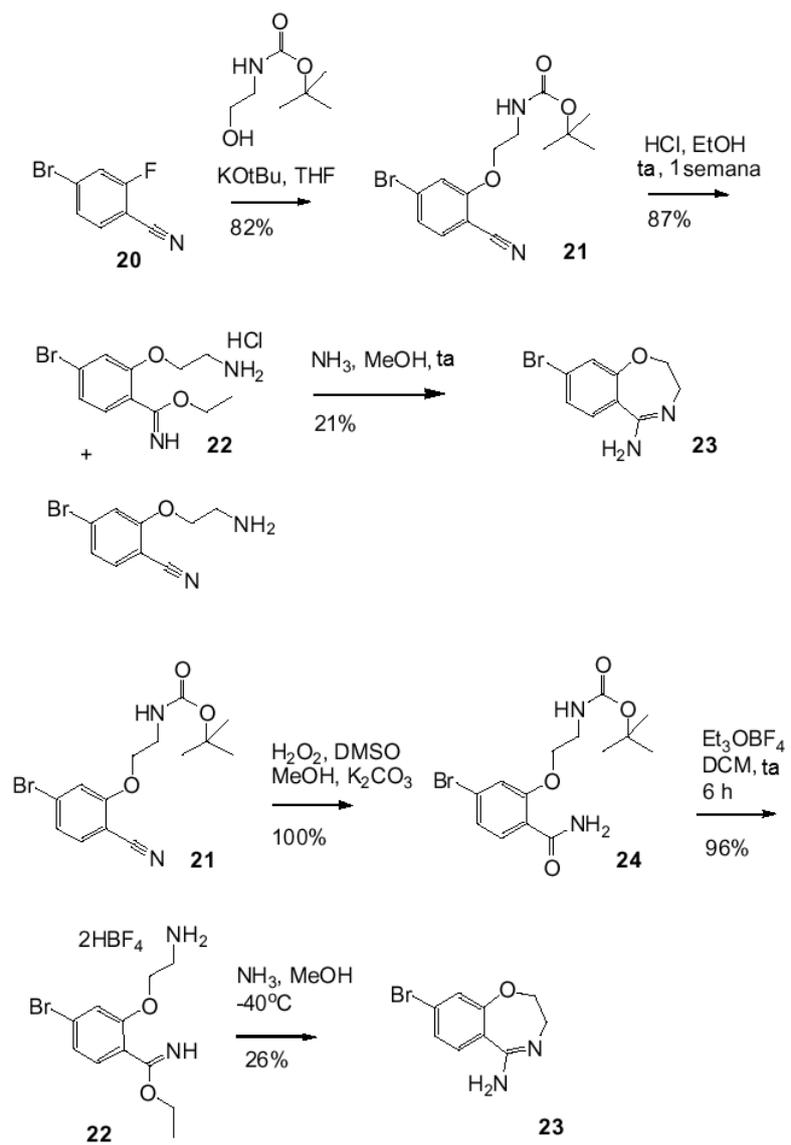


ES 2 570 569 T3

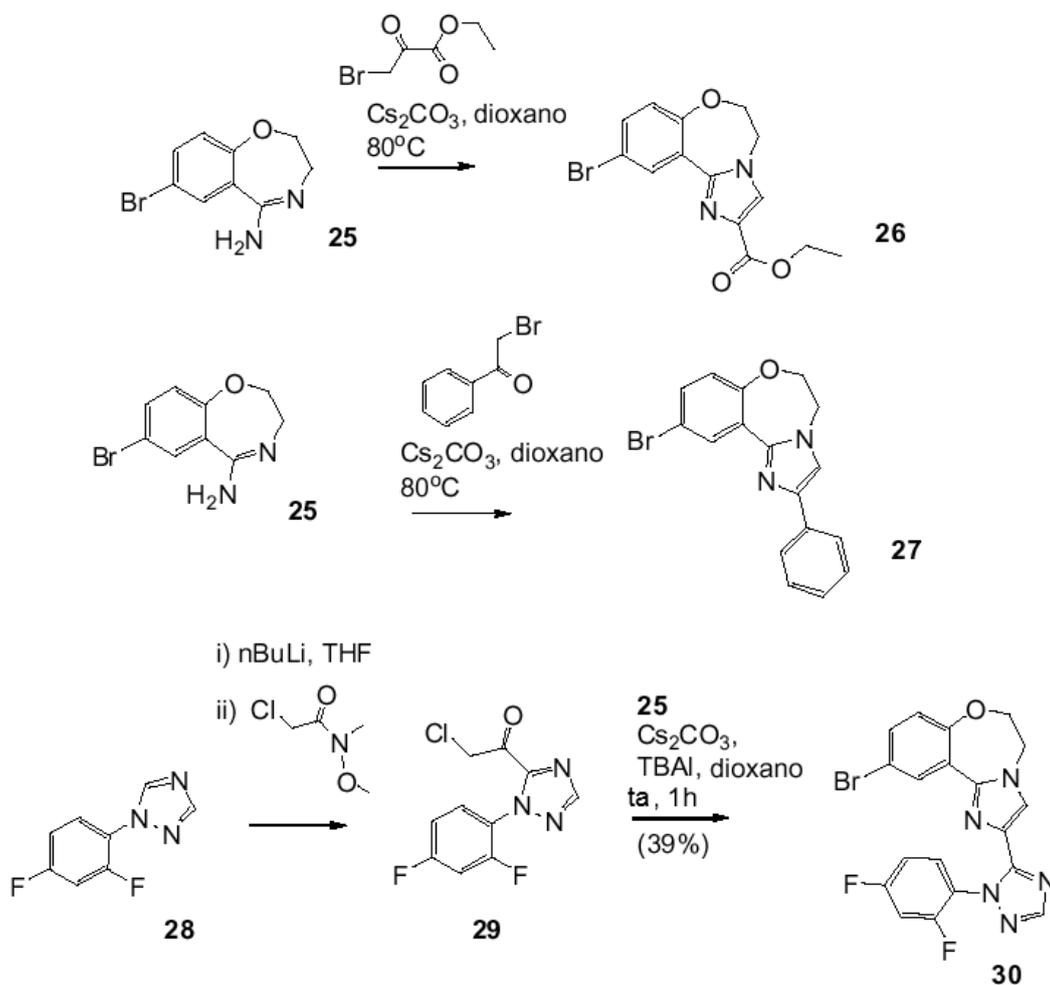


ESQUEMA 3

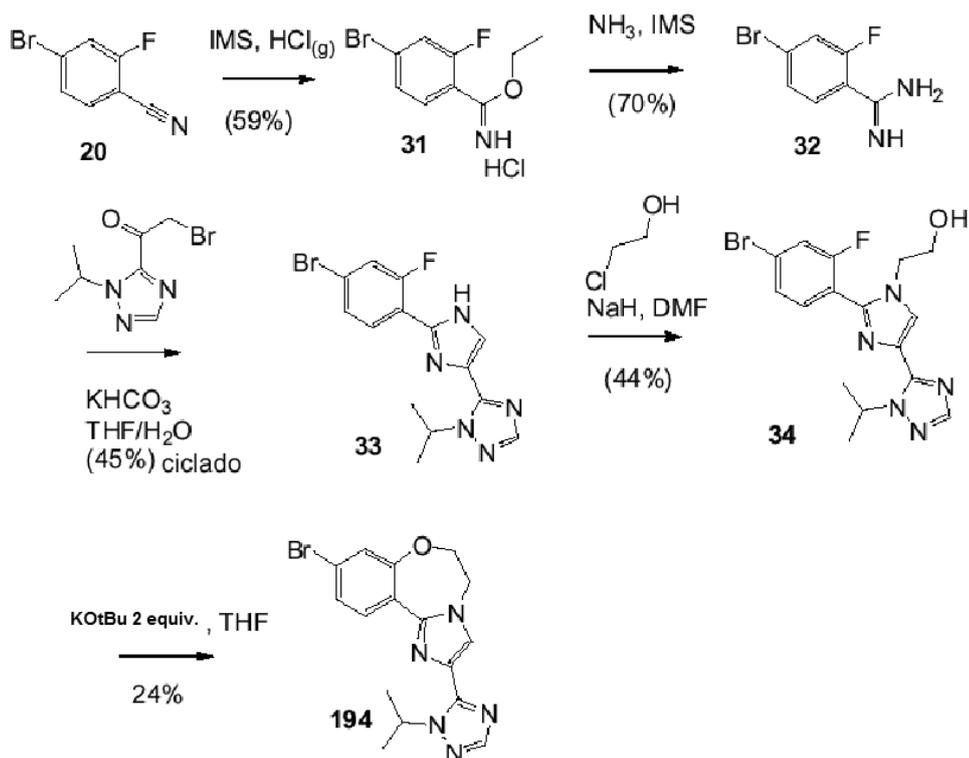
ES 2 570 569 T3



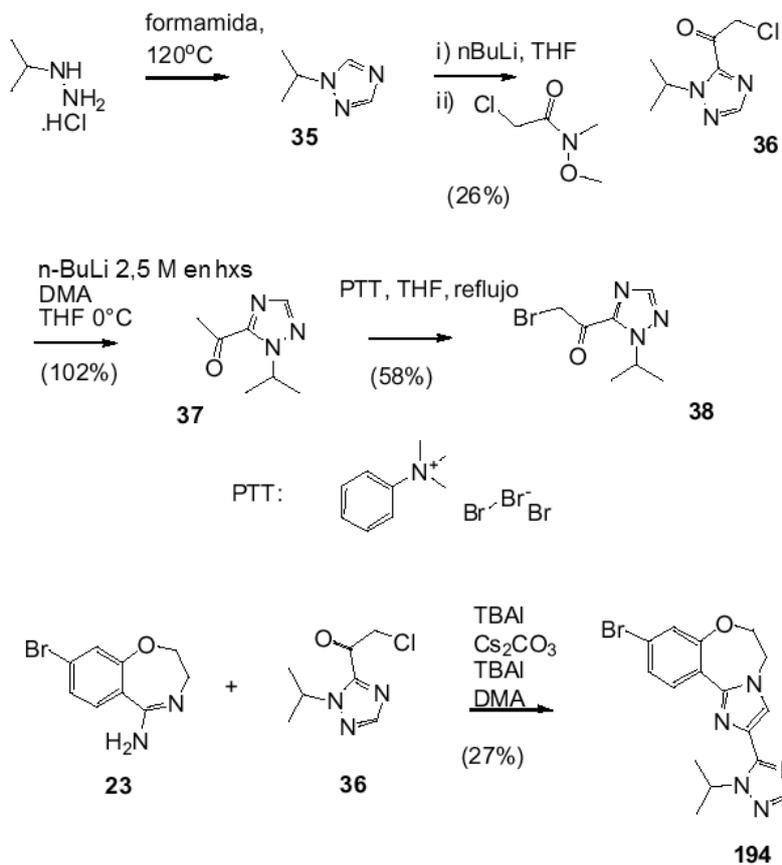
ESQUEMA 4



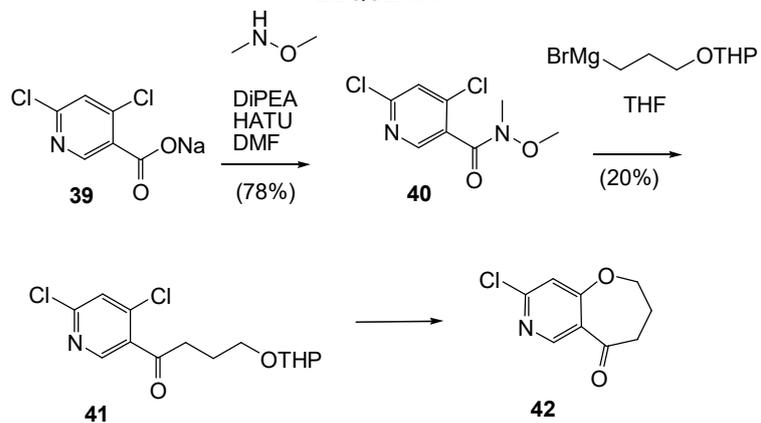
ESQUEMA 5



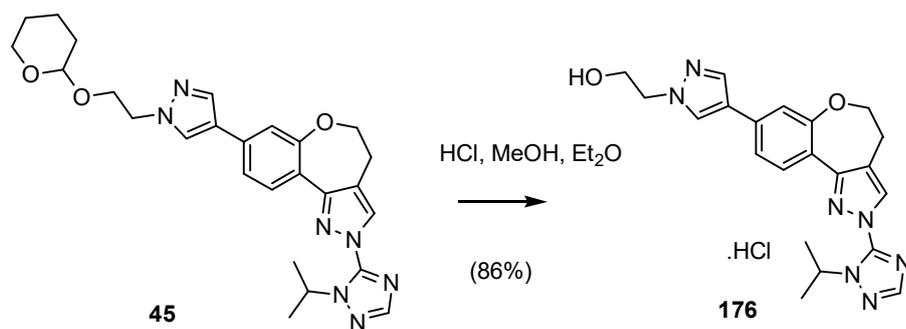
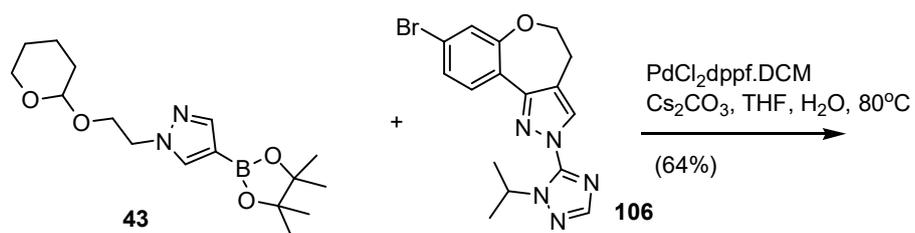
ESQUEMA 6



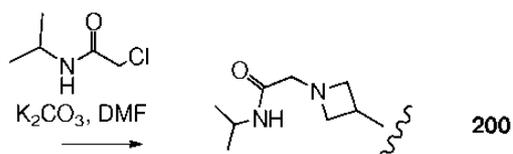
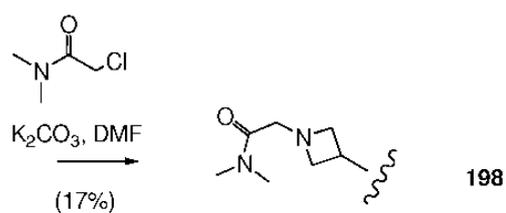
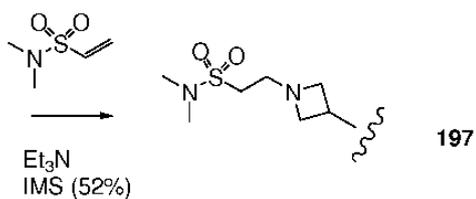
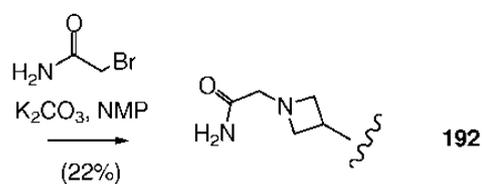
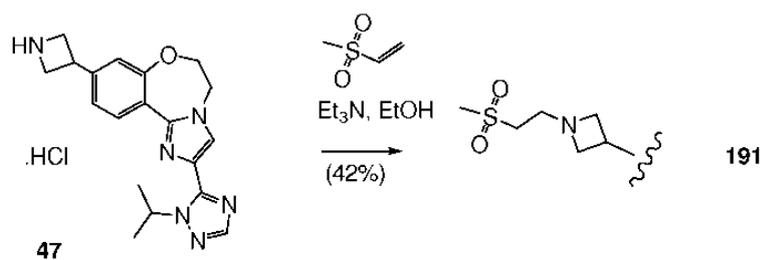
ESQUEMA 7



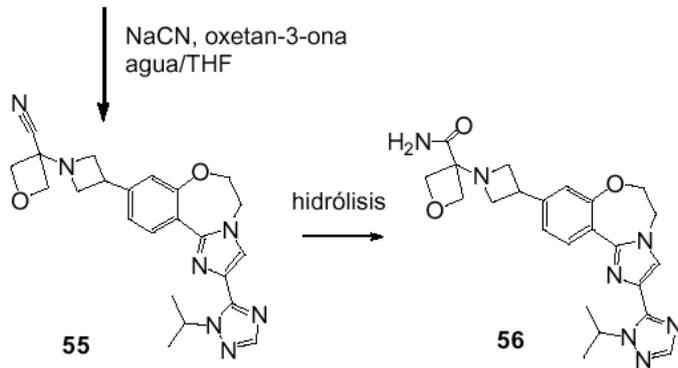
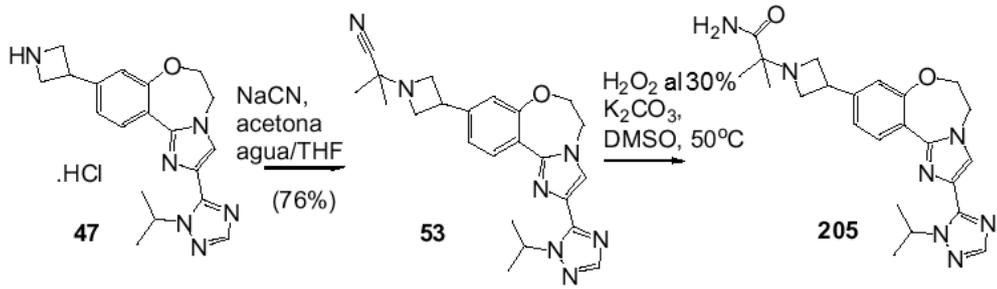
ESQUEMA 8



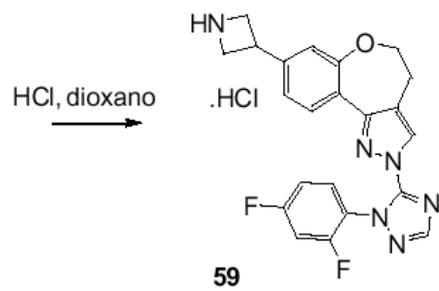
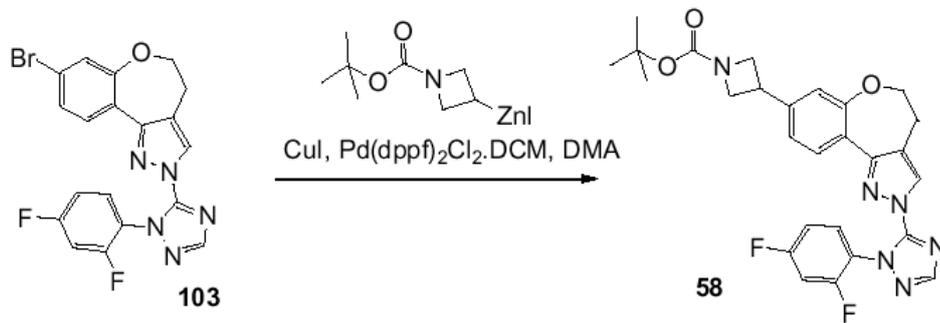
ESQUEMA 9



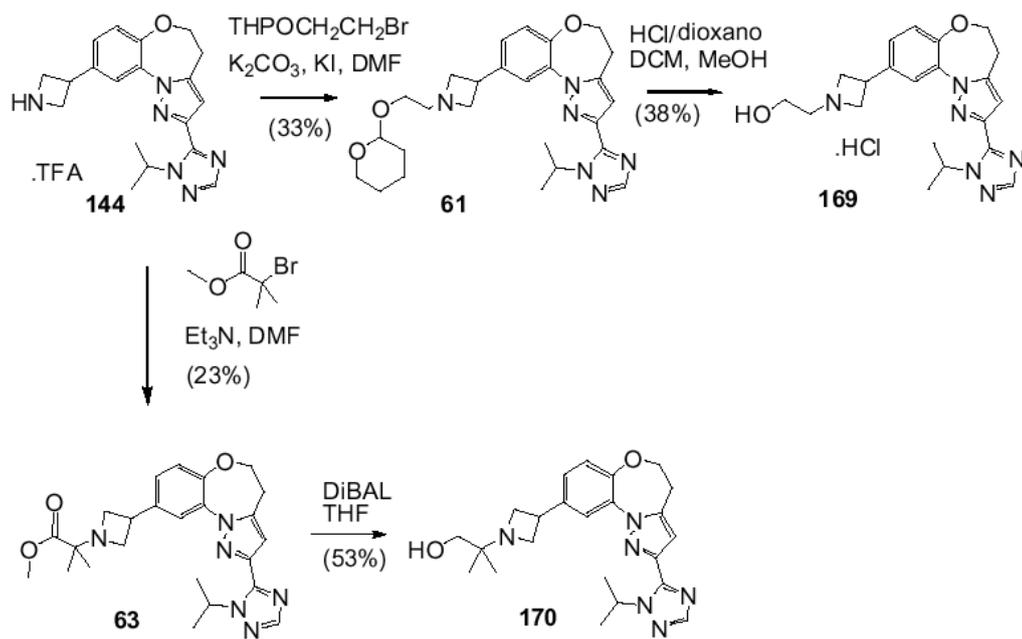
ESQUEMA 10



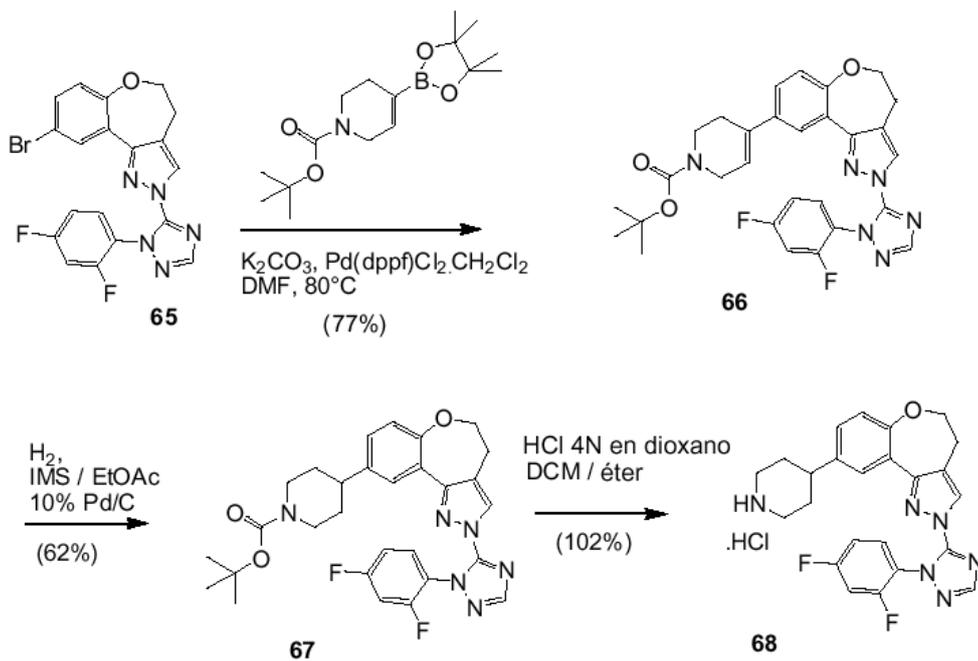
ESQUEMA 11



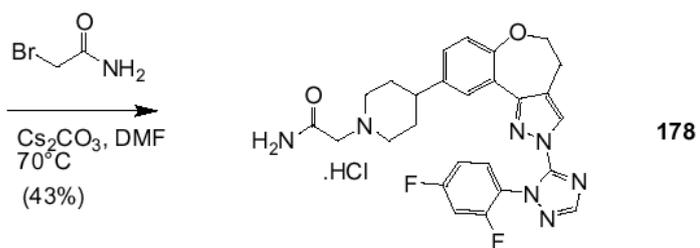
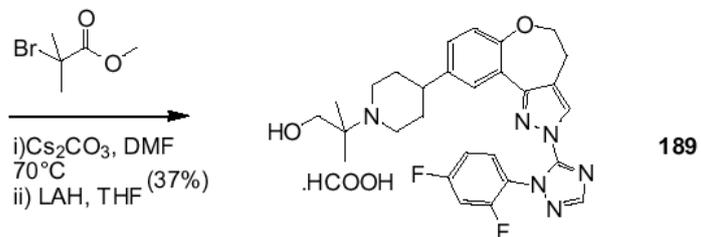
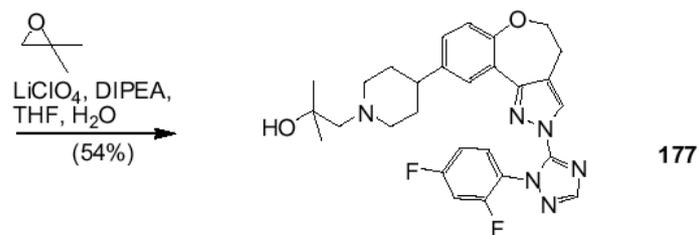
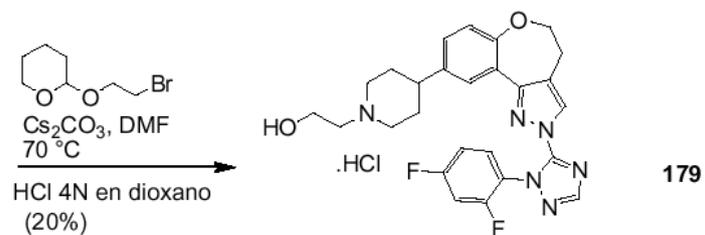
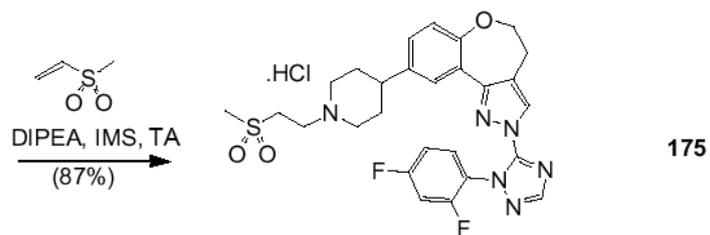
ESQUEMA 12



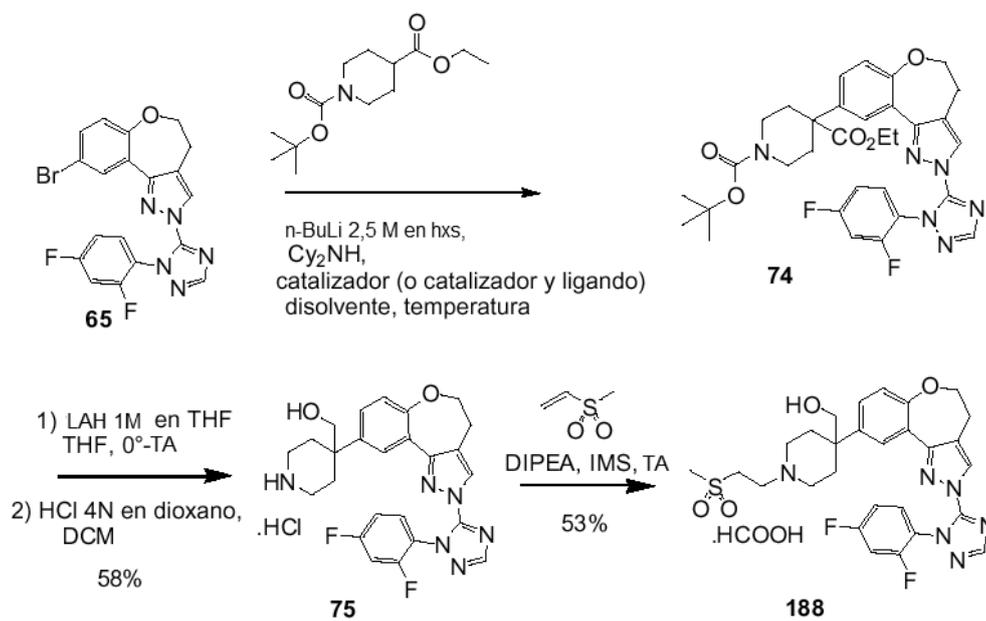
ESQUEMA 13



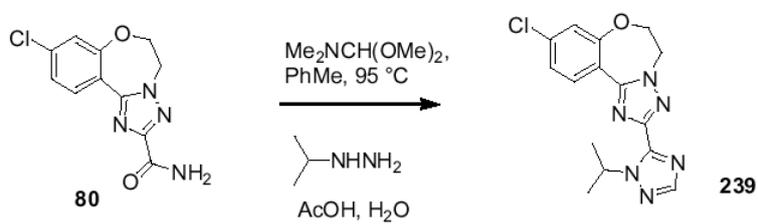
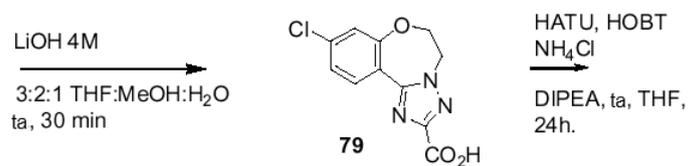
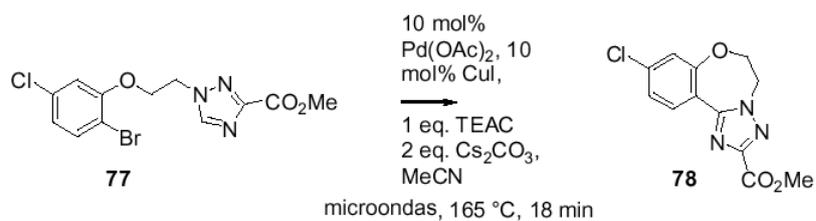
ESQUEMA 14



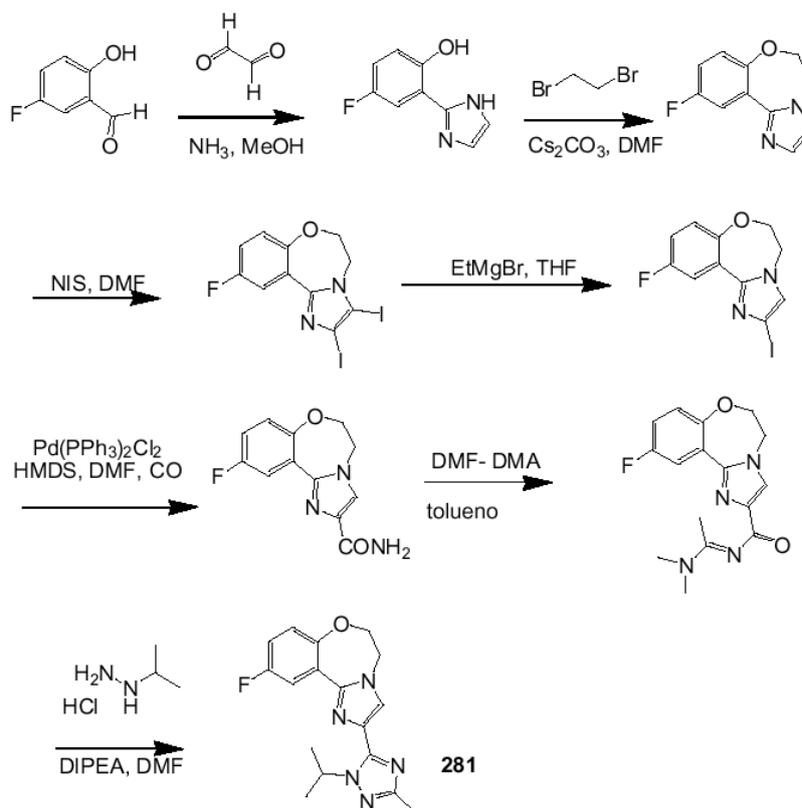
ESQUEMA 15



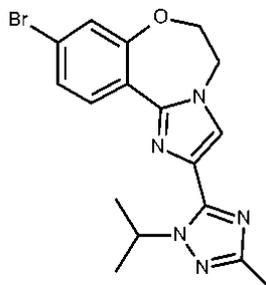
ESQUEMA 16



ESQUEMA 17



5 Esta invención se refiere a 9-bromo-2-(2-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d] [1,4]benzoxazepina



que es un nuevo intermedio útil para la preparación de compuestos de Fórmula I.

10 Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos pueden adaptarse fácilmente para preparar un número de otros inhibidores de PI3K de la invención y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están comprendidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección apropiada de los grupos que pueden interferir, utilizando otros reactivos conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán que tienen la aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se muestran en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Sigma Aldrich Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Las reacciones mostradas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringuilla. La cristalería se secó al horno y/o secado con calor. La cromatografía en columna se realizó un sistema Biotage (Manufacturer: Dyax Corporation) que

5 tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho de sílice de sílice SEP PAK@ (Waters). Se obtuvieron espectros de RMN ¹H a 400 MHz en CDCl₃ deuterado, DMSO- d₆, CH₃OD o soluciones de d₆-acetona (expresadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se expresan múltiples picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, si se dan, se expresan en Hercios (Hz).

10 Los experimentos de cromatografía líquida de espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (T_r) y los iones de masa asociados se realizaron usando diversos métodos familiares para los expertos en la materia de métodos analíticos de compuestos orgánicos.

15 Las estructuras químicas se nombran de acuerdo con: la designación del vendedor; convención IUPAC; ChemDraw Ultra, Version 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA; o Autonom 2000 Name, MDL Inc. Se reconoce por los expertos en la técnica que un compuesto puede tener más de un nombre, de acuerdo con las diferentes convenciones.

20 Se usaron las siguientes abreviaturas: DCM: diclorometano o cloruro de metileno; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EtOAc: acetato de etilo; HATU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano; h: hora; IPA: alcohol isopropílico; min: minuto; NIS: N-yodo-succinimida; Pd(PPh₃)₄: *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0); PPA: ácido polifosfórico; TA: temperatura ambiente; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; IMS: Bebidas espirituosas metiladas industriales

Ejemplo 1: 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 1 (compuesto de referencia)

25 Etapa 1: 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo

Se añadió en porciones 3-bromofenol sólido (10,0 g, 58 mmol) a una suspensión agitada de K₂CO₃ en acetona (100 ml) a TA. Se añadió yoduro sódico (NaI, 1,0 g), seguido de etil-4-bromo-butirato (9,2 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo para dar 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo 6.

30 Etapa 2: ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico

35 Se recogió 4-(3-bromofenoxi)butanoato de etilo 6 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 a TA y se acidificó a pH 1 con HCl 2 N. El extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico para dar ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico en bruto en forma de un sólido pegajoso. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

40 Etapa 3:

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

50 Ejemplo 2: (Z)-8-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepina-4-carbaldehído 2 (compuesto de referencia)

55 Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo, POCl₃ (1,88 ml, 20,8 mmol) a DMF (5 ml) a 0 °C. Después de 30 min se añadió gota a gota una solución de 18 (2,0 g, 8,3 mmol) (Ejemplo 1) en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se dejó que alcanzará TA agitando durante 2 h, después se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo rápidamente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron dar 2.

Ejemplo 3: 7-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 3 (compuesto de referencia)

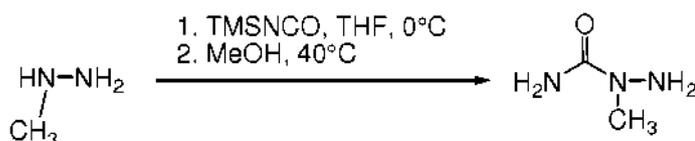
60 A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1,48 g, 37,1 mmol) en THF (~50 ml) a TA se le añadió 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxi)fenil)etanona (8,07 g, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 20 h. El disolvente se retiró a presión de vacío y el residuo concentrado se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (4:1 de EtOAc/éter de petróleo). El producto se produjo en forma de un aceite de color amarillo después de que se retiraran los disolventes, proporcionando 4,22 g (70 %) de 3. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 4: 4,7-dibromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona 4 (compuesto de referencia)

5 A 3 (3 g, 12 mmol) en éter (110 ml) se le añadió bromo (0,7 ml, 14 mmol) y se dejó agitar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía ISCO (hexano al 20 % hexano en EtOAc durante 45 min). Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar 4 (3,53 g, 89 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 2,5, 1H), 7,52 (dt, J = 28,5, 14,2, 1H), 6,97 (d, J = 8,7, 1H), 4,95 (dd, J = 7,6, 6,8, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,8, 9,9, 4,4, 1H), 3,04-2,84 (m, 1H), 2,52 (ddt, J = 14,7, 7,8, 4,5, 1H)

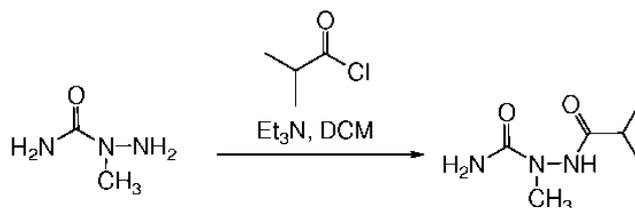
10 Ejemplo 5: 3-isopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 5 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 1-metilhidrazinacarboxamida



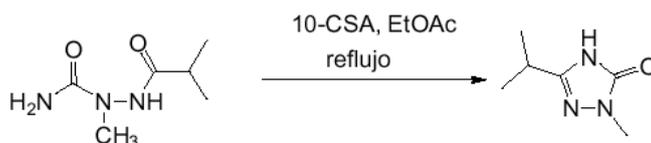
15 Se hicieron reaccionar metilhidrazina y trimetilsililisocianato en THF a 0 °C y después se inactivaron y se hidrolizaron con metanol para dar 1-metilhidrazinacarboxamida.

Etapa 2: 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida



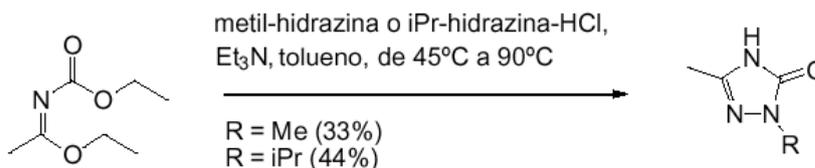
20 Se aciló 1-metilhidrazinacarboxamida con cloruro de isobutirilo en TEA y DCM para dar 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida.

Etapa 3:



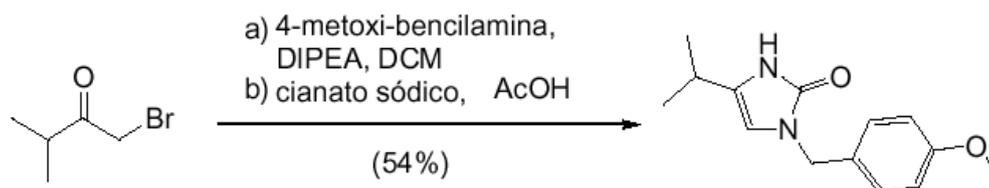
25 Se cicló 2-isobutiril-1-metilhidrazinacarboxamida con ácido con 10-canforsulfónico a reflujo en etilacetato para dar 5.

30 Ejemplo 6: 1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 6a y 1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 6b (compuesto de referencia)



35 Se mezclaron acetamida y cloroformiato de etilo a 45 °C para dar la sal clorhidrato de acetimidato de etilo que se hizo reaccionar adicionalmente con cloroformiato de etilo, diisopropiletilamina y DCM a 0 °C para dar N-etoxicarbonilacetimidato de etilo que se hizo reaccionar con metilhidrazina o clorhidrato de isopropilhidrazina en TEA y tolueno para dar 6a y 6b, respectivamente.

40 Ejemplo 7: 4-isopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona 7 (compuesto de referencia)



Se bromó 3-metilbutan-2-ona con bromo en metanol para dar 1-bromo-3-metilbutan-2-ona que se hizo reaccionar con 4-metoxibencilamina y cicló con cianato sódico para dar 7.

5

Ejemplo 8: 6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxilato de metilo 8 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 2-Metil-1-tutil-1H-imidazol

10 Se añadió en porciones cloruro de trifenilmetilo (16,0 g, 57,5 mmol) a una solución de 2-metilimidazol (4,10 g, 50,0 mmol) y TEA (9,02 ml, 64,7 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 18 h, se mezcló con 300 ml de agua y se extrajo con 1000 ml de EtOAc. El extracto orgánico se lavó con 1 l de agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío hasta un volumen de 50 ml. Se recogió un precipitado se recogió, se lavó con EtOAc y se secó a lato vacío durante 18 h. Peso 15,0 g (92,5 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,29 (m, 9H), 7,16-7,11 (m, 6H), 6,90 (d, J = 1,5, 1H), 6,71 (d, J = 1,5, 1H), 1,65 (s, 3H).

15

Etapa 2: 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acetaldehído

20 Se añadió gota a gota n-butillitio 1,6 M en hexano (7,5 ml) a una solución de 2-metil-1-tritil-1H-imidazol (3,244 g, 10,00 mmol) en THF (100,0 ml, 1233 mmol) a -76 °C. La mezcla de color rojo oscuro se agitó durante 45 min. Se añadió rápidamente formiato de etilo (4,039 ml, 50,00 mmol) y la mezcla (convertida en amarillenta) se agitó durante 20 min. Se añadieron 6 ml de ácido cítrico ac. al 5 % y la mezcla se mezcló con 60 ml de ácido cítrico ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material semisólido de color amarillo pálido (2,025 g, 57,5 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 3: 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol

30 Se disolvió 2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acetaldehído en bruto (2,025 g, 5,75 mmol) en MeOH/THF (1:1,40 ml) y se añadió en porciones NaBH₄ (0,435 g, 11,5 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante 18 h, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo 2x con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Peso del residuo 1,915 g (94 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,31 (m, 9H), 7,12 (dd, J = 6,7, 2,7, 6H), 6,93 (d, J = 1,0, 1H), 6,74 (d, J = 1,0, 1H), 5,04 (a, 1H), 3,46 (t, J = 5,4, 2H), 2,00 (t, J = 5,4, 2H).

35

Etapa 4: 6-yodo-5-(2-(1-tutil-1H-imidazol-2-il)etoxi)nicotinato de metilo

40 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1160 ul, 5,90 mmol) a una mezcla de 2-(1-tutil-1H-imidazol-2-il)etanol (1900 mg, 5,4 mmol), 5-hidroxi-6-yodonicotinato de metilo (1570 mg, 5,63 mmol) y trifenilfosfina (1550 mg, 5,90 mmol) en THF (45,0 ml, 555 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 3 h la mezcla se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna sobre 40 g de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en DCM para dar 1,45 g (44 %) de 6-yodo-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etoxi)nicotinato de metilo. EM(IEN+): 616,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 1,9, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 10H), 7,20 - 7,16 (m, 6H), 6,99 (d, J = 1,5, 1H), 6,81 (d, J = 1,5, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 5H), 2,46 (t, J = 7,3, 2H).

45

Etapa 5: 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo

50 Se añadió trietilsilano (0,160 ml, 1,00 mmol) a una solución de 1,45 g (2,36 mmol) de 6-yodo-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etoxi)nicotinato de metilo en TFA (30,0 ml, 389 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se concentró al vacío y se trituró con 50 ml de éter etílico anhidro. El sólido material se recogió, se lavó con varias porciones de éter y se repartió entre carbonato sódico acuoso 1 M y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar un residuo (0,55 g, 62 %) de 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo. EM(IEN+): 374,0

55

Etapa 6:

60 Una mezcla de 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6-yodonicotinato de metilo (373 mg, 1,00 mmol), óxido de cobre (I) (14,3 mg, 0,10 mmol), ninhidrina (35,6 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (290 mg, 2,10 mmol) en DMSO (10,0 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3x15 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo (0,220 g,

90 %) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM(IEN+): 246,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 1,9, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,9, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,1,2H), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,1,2H).

5 Ejemplo 9: 9,10-diyodo-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxilato 9 de metilo (compuesto de referencia)

10 Se añadió N-yodosuccinimida (394 mg, 1,75 mmol) a una solución de 5-(2-(1H-imidazol-2-il)etoxi)-6- yodonicotinato de metilo (220 mg, 0,90 mmol) en DMF (8,0 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a TA y 18 h a 60 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ ac. 1 M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna sobre 4 g de sílice eluyendo con EtOAc al 40 % en heptano. Peso 130 mg. EM(IEN+): 497,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, J = 1,9, 1H), 8,21 (d, J = 1,9, 1H), 4,65 (t, J = 6,4, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,4, 2H).

15 Ejemplo 10: 10-yodo-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxilato de metilo 10 (compuesto de referencia)

20 Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en éter etílico (3,0 M, 0,104 ml) a una suspensión de 9 (130 mg, 0,26 mmol) en THF (5,0 ml, 62 mmol) a -15 °C. La mezcla se agitó durante 15-20 min (la finalización se controló por CLEM), se vertió en 20 ml de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2x20 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Peso 92 mg (94 %). EM(IEN+): 372,0.

Ejemplo 11: 9-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxilato de metilo 11 (compuesto de referencia)

25 Una mezcla de 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (117,1 mg, 0,4958 mmol), 10 (92,0 mg, 0,248 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con DCM (1:1) (20,24 mg, 0,02479 mmol) y acetato de potasio 1,0 M en agua (0,49 ml) en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml, 48 mmol) se desgasificó. La reacción se sometió a microondas a 200 vatios, 140 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DME, se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH ac. al 1 % para retirar un subproducto fenólico, después ácido cítrico ac. al 5 %, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna sobre 4 g de sílice, eluyendo con EtOAc al 60-70 % en heptano. Rendimiento 21 mg. EM(IEN+): 354,2.

35 Ejemplo 12: ácido 9-(1-Isopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[3,2-b][1,4]oxazepin-3- carboxílico 12 (compuesto de referencia)

40 Una mezcla de 21 mg (0,06 mmol) de 11 y 1,0 ml de LiOH ac. 1 N en 4 ml de metanol y 4 ml de THF se agitó durante 6 h. La mezcla se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Rendimiento 17 mg. EM(IEN+): 340,1

Ejemplo 13: 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[im]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 13 (compuesto de referencia)

45 Una mezcla de 26 (370,1 mg, 1,000 mmol), 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (354 mg, 1,50 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con DCM (1:1) (40,8 mg, 0,0500 mmol) y acetato de potasio 2,0 M en agua (1,00 ml) en acetonitrilo (12 ml, 230 mmol) se desgasificó. La reacción se sometió a microondas a 200 vatios, 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se filtró, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna sobre 12 g de sílice eluyendo con EtOAc al 35-40 % en heptano. Rendimiento 119 mg (34 %). EM: (ESI+): 353,1.

50 Ejemplo 14: ácido 2-(1-Isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[im]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin-10- carboxílico 14 (compuesto de referencia)

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, se hidrolizó 13 para dar 14. EM(IEN+): 339,4.

Ejemplo 15: 2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[im]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9- carboxilato de metilo 15 (compuesto de referencia)

60 Etapa 1: 5-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

65 Se añadió metóxido sódico (2,139 g, 39,60 mmol) a una solución de etoximetilenomalonitrilo (2,198 g, 18,00 mmol) y clorhidrato de isopropilhidrazina (2,212 g, 20,00 mmol) en etanol (50 ml, 800 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó en una columna sobre 25 g de sílice,

eluyendo con EtOAc al 25-30 % en heptano, para dar 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (rendimiento 1,77 g, 65 %). EM(IEN+): 151,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 6,4, 1H), 4,23 (ddd, J = 19,8, 16,6, 9,8, 3H), 1,46 (d, J = 6,6, 7H).

5 Etapa 2: 5-Yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Se añadió nitrito de amilo (13,00 g, 111,0 mmol) a una suspensión de 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,77 g, 11,8 mmol) en diyodometano (56,0 ml, 695 mmol) a -10 °C en 30 min. La mezcla se agitó durante 30 min a TA y después se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a alto vacío para dar un residuo que se repartió entre EtOAc y Na₂S₂O₅ al 5 %. La fase orgánica se lavó con agua, HCl ac. al 0,1 %, agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 20-30 % en heptano. Rendimiento 1,68 g (55 %). EM(IEN+): 262,2

15 Etapa 3: 2-(tributylestannil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 1,5 ml, 3,00 mmol) a una solución de 40 (740 mg, 2,00 mmol) en THF (12 ml, 150 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadió cloruro de tributylestaño (0,8138 ml, 3,000 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se mezcló con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó en una columna sobre 25 g de sílice eluyendo con EtOAc al 15-20 % en heptano. Rendimiento 160 mg (15 %). EM(IEN+): 535,2

Etapa 4:

25 Una mezcla de 2-(tributylestannil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo (155 mg, 0,291 mmol), 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (133 mg, 0,509 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16,8 mg, 0,0145 mmol) en tolueno (6,0 ml, 56 mmol) se calentó durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó en una columna sobre 4 g de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en heptano. Rendimiento 65 mg (59 %). EM(IEN+): 378,2

30 Ejemplo 16: ácido 2-(4-ciano-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxílico 16 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, se hidrolizó 15 para dar 16. EM(IEN+): 364,3

35 Ejemplo 17: 10-Cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 17 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 2-Cloro-5-(metoximetoxi)piridina

40 Se añadió en porciones hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (3:2, hidruro sódico:aceite mineral, 2,32 g) a una solución de 6-cloro-piridin-3-ol (5,00 g, 38,6 mmol) en una mezcla de THF (10,0 ml, 123 mmol) y DMF (20,0 ml, 258 mmol). La mezcla formada se agitó durante 15 min y se añadió gota a gota clorometil metil éter (3,66 ml, 48,2 mmol). La mezcla anterior se agitó durante 6 h (controlado por CLEM), se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó en una columna sobre 40 g de sílice eluyendo con EtOAc al 10-40 % en heptano para dar 6,33 g de 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina.

45 Etapa 2: 2-Cloro-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído

50 Se añadió gota a gota *terc*-butillitio en pentano (1,7 M, 19,0 ml) a una solución de 2-cloro-5-(metoximetoxi)piridina (4,880 g, 28,11 mmol) en 100 ml de éter etílico a -76 °C. Apareció algo de precipitado. La mezcla se mantuvo a -76 °C durante 20 min, después se añadió gota a gota DMF (2,938 ml, 37,95 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a -76 °C y después se dejó calentar a 0 °C durante un periodo de 1 h. Se añadió NH₄Cl ac. al 10 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración al vacío, el rendimiento del 2-cloro-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído en bruto fue de 5,49 g. EM: 202,0, 172,0. Y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 Etapa 3: 2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-5-(metoximetoxi)piridina

60 Se disolvió 2-cloro-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (5,20 g, 25,87 mmol) en bruto, en 60 ml de metanol y se mezcló con etanodial acuoso al 40 % (16,31 g, 112,4 mmol) y amoniaco acuoso (19,15 g, 337,3 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se concentró al vacío y se acidificó a pH <1 con 60 ml de HCl ac. 1 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos se desecharon mientras que la fase acuosa se basificó mediante la adición de NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo (4,185 g en bruto) se purificó en una columna sobre 40 g de sílice eluyendo con EtOAc al 60-70 % en heptano. Rendimiento 2,06 g (33 %). EM(IEN+): 208 (pérdida de HOME). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,56 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,54 (d, J = 14,0, 3H).

65

Etapa 4: 6-Cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol

5 Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 40 ml) a una solución de 2,06 g (8,60 mmol) de 2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-5-(metoximetoxi)piridina en DCM (40 ml, 600 mmol). La suspensión se agitó durante 2 h y se filtró. El sólido se lavó con DCM, éter y se secó al vacío. Rendimiento de diclorhidrato de 6-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol fue de 2,31 g (100 %). EM(IEN+): 196,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (s, 2H).

10 Etapa 5:

15 Una mezcla de 2,30 g (8,55 mmol) de diclorhidrato de 6-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-ol, 1,2-dibromoetano (1,842 ml, 21,37 mmol) y carbonato de cesio (19,46 g, 59,74 mmol) en 120 ml de DMF se calentó durante 3 h a 90 °C. La mezcla se filtró y se concentró a alto vacío para dar 17. Peso 1,88 g (99 %) EM(IEN+): 222,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,0, 1H), 7,10 (d, J = 0,9, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H).

Ejemplo 18: 10-cloro-2,3-diiodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 18 (compuesto de referencia)

20 Se añadió NIS (5,771 g, 25,65 mmol) a 1,89 g (8,55 mmol) de 17 en DMF (28 ml, 360 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h. Se recogió un precipitado, se lavó con DMF y éter etílico y se secó al aire y después a alto vacío. Peso 2,85 g (70 %). EM:473,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H).

25 Ejemplo 19: 10-cloro-2-yodo-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 19 (compuesto de referencia)

30 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 3,311 ml) a una solución de 18 (2,850 g, 6,020 mmol) en 110 ml de THF at -10 °C. La mezcla se dejó calentar a 10 °C en 45 min y después se mezcló con 250 ml de NH₄Cl al 10 % frío. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración al vacío produjo 2,06 g (98,5 %). EM: 348,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 10,1, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,46 (c, J = 5,8, 4H).

Ejemplo 20: 10-Cloro-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-2-carboxamida 20 (compuesto de referencia)

35 Una mezcla de 19 (2056 mg, 5,916 mmol), cloruro de (trifenilfosfina)paladio (II) (0,00210 mg, 0,300 mmol) y hexametildisilazano (7,488 ml, 35,50 mmol) en 60 ml de DMF se sometió a carbonilación a 1 atm con un globo de CO. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y carbonato sódico acuoso 1 M. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificó en una columna sobre 12 g de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para dar 1300 mg (83 %). EM(IEN+): 265,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (s, 4H).

Ejemplo 21: 10-Cloro-N-((dimetilamino)metileno)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]pirido-[4,3-f][1,4]oxazepin-2- carboxamida 21 (compuesto de referencia)

45 Una mezcla de 20 (1,290 g, 4,875 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (3,238 ml, 24,37 mmol) en 70 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración, se recogió el producto precipitado de la mezcla de reacción, se lavó con éter etílico y se secó al aire. Peso 0,705 g (85 %). EM(IEN+): 320,1

50 Ejemplo 22: 10-cloro-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d]-pirido[4,3-f][1,4]oxazepina 22 (compuesto de referencia)

55 Una mezcla de 660 mg (2,06 mmol) de 21 y clorhidrato de isopropilhidrazina (0,332 g, 3,00 mmol) en 44 ml de ácido acético se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se mezcló con 15 ml de agua. Un precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El sólido anterior se trituró con 10 ml de EtOAc, se retiró por filtración, se lavó con EtOAc, éter etílico y se secó al aire. Rendimiento 0,710 g. EM: 331,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (dt, J = 13,1,6,6, 1H), 4,62 (c, J = 5,6, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

60 Ejemplo 23: 4-hidroxi-3-(1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo 23 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22, se acopló 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo con etanal y amoniaco dar el 23. Rendimiento del 78 %. EM(IEN+): 219,1

Ejemplo 24: 5,6-dihidrobencof[imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 24 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 17, se hizo reaccionar el 23 con 1,2-dibromoetano para dar 24. Rendimiento del 76 %. EM(IEN+): 245,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, J = 2,2, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 7,20 (t, J = 4,8, 1H), 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 7,00 (d, J = 0,8, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 2H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 3,91 (d, J = 5,9, 3H).

5 Ejemplo 25: 2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 25 (compuesto de referencia)

10 Una mezcla de 24 (2670 mg, 9,29 mmol) y NIS (5230 mg, 23,2 mmol) en 100 ml de DMF se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se mezcló con 300 ml de agua y se extrajo con 3x120 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. al 5 %, 2x50 ml de tiosulfato sódico ac. al 10 %, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío hasta un volumen pequeño. El precipitado se filtró, se lavó con DCM y se secó al vacío. Rendimiento 3,86 g (84 %). EM 497,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (d, J = 2,0, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H), 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5,0, 2,9, 2H), 3,92 (s, 3H).

15 Ejemplo 26: 2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 26 (compuesto de referencia)

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, se convirtió 25 en 26. Rendimiento del 95 %. EM(IEN+): 370,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (d, J = 2,1, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (t, J = 7,9, 1H), 4,48 (dd, J = 9,5, 5,5, 2H), 4,40 (dd, J = 9,4, 5,5, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 27: 2-ciano-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 27 (compuesto de referencia)

25 Se mezclaron 2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato (370,1 mg, 1,0 mmol) y cianuro de cobre (268,6 mg, 3,000 mmol) en 8 ml de DMF. La reacción se sometió a microondas a 200 vatios, 150 °C, durante 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de amoníaco al 5 % en agua y 25 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3x20 ml de EtOAc, los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ para producir 225 mg de 27. Rendimiento del 81 %. (EM: 270,0).

30 Ejemplo 28: 2-carbamoil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 28 (compuesto de referencia)

35 Se disolvió 27 (220 mg, 0,82 mmol) en 4,0 ml de DMSO y se trató con una solución de carbonato potásico (136 mg, 0,980 mmol) en agua (1,60 ml, 88,8 mmol). Después de la refrigeración a 0 °C, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0,751 ml, 9,80 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con tiosulfato sódico al 5 %, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 180 mg (77 %) de 28 en bruto. EM(IEN+): 288,0.

40 Ejemplo 29: 2-((dimetilamino)metilencarbamoil)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 29 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 21, se convirtió el 28 en el 29. Rendimiento del 82 %. EM(IEN+): 343,1

45 Ejemplo 30: 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo 30 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 22, se acopló el 29 con clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina para dar 30. Rendimiento del 59 %. EM(IEN+): 422,1

50 Ejemplo 31: ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxílico 31 (compuesto de referencia)

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 12, se hidrolizó el 30 para dar el 31. Rendimiento del 75 %. EM(IEN+): 408,1

55 Ejemplo 33: 9-Bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehído 33 (compuesto de referencia)

60 Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en éter etílico (3,0 M, 3,472 ml) a una solución de 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1173 mg, 3,000 mmol) en 20 ml de THF a -30 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min y se dejó calentar a 15 °C. La mezcla se enfrió a -25 °C de nuevo y se añadió DMF (929,2 ml, 12,00 mmol). La mezcla se dejó durante 18 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Rendimiento del 0,92 g. EM: 293,1

65 Ejemplo 34: 9-Bromo-2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 34 (compuesto de referencia)

Se añadió amoníaco en agua (16,0 M, 0,819 ml) a una solución de 33 (640 mg, 2,2 mmol) y piruvaldehído (0,787 g, 4,37 mmol) en metanol (17 ml, 420 mmol) y THF (6 ml, 70 mmol). Después de 1 h, se añadieron de nuevo la misma cantidad de piruvaldehído y amoníaco 16,0 M en agua. La mezcla se agitó durante 2 h, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna sobre 4 g de sílice usando un gradiente de EtOAc en DCM. Peso 0,417 g. EM: 344,9.

Ejemplo 35: 9-Bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 35 (compuesto de referencia)

Se añadieron etanodial (0,689 ml, 6,01 mmol) y amoníaco 16,0 M en agua (1,50 ml) al 33 (550 mg, 1,5 mmol) en metanol (30,0 ml, 742 mmol). Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de etanodial y amoníaco y la mezcla se agitó durante 4 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre HCl 0,5 N y EtOAc. El extracto orgánico se desechó, el extracto acuoso ácido se basificó mediante la adición cuidadosa de NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con DCM para producir un precipitado que se recogió, se lavó con DCM frío y se secó para el 35. EM: (ESI+) = 331,2

Ejemplo 36: 9-Bromo-2-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oxazepina 36 (compuesto de referencia)

A una solución de 35 (0,237 g, 0,716 mmol) y carbonato de cesio (0,280 g, 0,859 mmol) en DMF (4,74 ml, 61,2 mmol) se añadió yoduro de isopropilo (0,0859 ml, 0,859 mmol). La reacción se agitó 18 h a 50 °C. La reacción se detuvo con agua, después se extrajo EtOAc 2x. El producto en bruto se purificó para dar el 36. EM: (ESI+) = 373,1

Ejemplo 37: 3-hidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo 37 (compuesto de referencia)

Se suspendió ácido 4-formil-3-hidroxibenzoico (5 g, 30 mmol) en metanol (70 ml) y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (3,29 ml 45 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se concentró a sequedad, y se añadieron 50 ml de tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se recristalizó en EtOAc-hexano. Se obtuvieron un total de 4,8 g (85 %) de 4-formil-3-hidroxibenzoato de metilo.

Una mezcla de 4-formil-3-hidroxibenzoato de metilo (4,8 g, 27 mmol), una solución acuosa al 40 % de etanodial (11,6 g, 79,93 mmol) y amoníaco acuoso al 50 % (6,8 g, 399 mmol) en metanol (50 ml) se agitó durante 2 h o más hasta que se realizó la reacción. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se filtró para retirar los precipitados. El pH se ajustó a 5-6 mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el 37 en forma de un sólido de color amarillo (4 g, 71 %)

Ejemplo 38: 5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo 38 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 37 (2,2 g, 10 mmol), 1,2-dibromoetano (3,12 ml, 36 mmol) y carbonato de cesio (13,14 g, 40 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se filtró, el licor madre se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La suspensión se filtró y el sólido fue un subproducto puro. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el 38 en bruto (2 g, 80 %).

Ejemplo 38a: 10-Bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 38a (compuesto de referencia)

A una solución de 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (9 g, 20 mmol) en THF (40 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio en éter etílico (22 ml) a -20 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y en 1,5 h la finalización se mostró por CLEM. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl al 10 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El extracto en bruto se purificó por cromatografía Isco para producir el 38a. CL/EM (ESI+): m/z 265 (M+H).

Ejemplo 38b: 10-(2-fluoropiridin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 38b (compuesto de referencia)

Al 38a (140 mg, 0,53 mmol) en DMF (20 ml) y agua (2 ml) se le añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (89 mg, 0,632 mmol), acetato potásico (207 mg, 2,11 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,0264 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min, y se calentó a 100 °C durante una noche. La CLEM mostró el pico de producto deseado. La reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un lecho fino de Celite®. El filtrado se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 38b. CL/EM (ESI+): m/z 282 (M+H)

Ejemplo 38c: 3-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38c (compuesto de referencia)

ES 2 570 569 T3

A una solución de 38b (100 mg, 0,4 mmol) en DME (4 ml) se le añadió HCl acuoso al 10 % (4 ml). La reacción se dejó en agitación y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se concentró a presión reducida. El extracto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 38c. CL/EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3, 1H), 7,72-7,50 (m, 1H), 7,47-7,21 (m, 1H), 7,15-6,86 (m, 2H), 6,29 (t, J = 6,6, 1H), 4,44 (d, J = 6,1,4H).

Ejemplo 38d: 4-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38d (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 38a-c, se preparó el 38d. CL/EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, J = 2,5, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,45 (d, J = 6,8, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 16,9, 4,7, 2H), 6,57 - 6,36 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 11,6, 5,6, 4H).

Ejemplo 38e: 5-(5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)piridin-2(1H)-ona 38e (compuesto de referencia)

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 38a-c, se preparó el 38e. CL/EM (ESI+): m/z 280 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J = 10,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (d, J = 8,7, 2H), 6,46 (d, J = 9,8, 1H), 4,65 (dd, J = 24,3, 4,8, 4H).

Ejemplo 39: 2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo 39 (compuesto de referencia)

Una mezcla de 38 (2 g, 8 mmol) y NIS (9,2 g, 41 mmol) en DMF se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La suspensión espesa se filtró a través de un filtro de vidrio. El sólido se lavó con EtOAc, después se diluyó adicionalmente con THF y se secó sobre MgSO₄. La CLEM indicó que esta solución contenía producto puro. La solución de color pardo se lavó con tiosulfato sódico al 10 %, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta un volumen pequeño. El precipitado se filtró y se secó para dar el 39 (3,4 g, rendimiento del 81 %).

Ejemplo 40: 2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo 40 (compuesto de referencia)

Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio fresco en éter etílico (3,0 M 1,1 ml) a una suspensión del 39 (1,1 g, 2,2 mmol) en THF a -15 °C. La mezcla se agitó y se controló usando CL/EM. Después de 1 h, no había restos del material de partida y la reacción se vertió en NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Al final de este proceso, se obtuvieron 0,7 g (80 %) del 40.

Ejemplo 41: 2-ciano-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo 41 (compuesto de referencia)

Se mezclaron el 40 (740, 2,3 mmol) y cianuro de cobre (537 mg, 6,9 mmol) en DMF (8 ml). La reacción se sometió a microondas a 200 vatios, 150 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre amoníaco al 15 % en agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ para producir 0,46 g (rendimiento del 74 %) del 41.

Ejemplo 42: 2-carbamilo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxilato de metilo 42 (compuesto de referencia)

Se agitó el 41 (0,46 g, 1,7 mmol) agitó con carbonato potásico (469 mg, 3,4 mmol), agua (1,2 ml) y peróxido de hidrógeno (408 mg, 6 mmol) en DMSO (7 ml) durante 4 h. La mezcla se diluyó con 70 ml de agua y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua, Na₂S₂O₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el 42 (0,37 g).

Ejemplo 43: 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamida 43 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol

Se agitaron 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 5 mmol), una solución acuosa al 40 % de etanodial (3,6 g, 24,87 mmol) y amoníaco acuoso al 50 % (2,5 g) en metanol (20 ml) se agitó durante 2 h o más hasta que la reacción se realizó. El disolvente se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se filtró para retirar el precipitado. El pH se ajustó a 5-6 mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se purificó por cromatografía ISCO (EtOAc al 30 %/DCM) y produjo 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol en forma de un sólido de color amarillo 0,9 g.

Etapas 2: 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

Una mezcla de 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (0,9 g, 4 mmol), 1,2-dibromoetano (1,3 ml, 15 mmol) y carbonato de cesio (4,9 g, 15 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,8 g).

5

Etapas 3: 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

Una mezcla de 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,8 g, 3 mmol) y NIS (1,87 g, 8,3 mmol) en DMF se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico al 5 %, tiosulfato sódico al 10 %, agua y salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta un residuo sólido. Se purificó por cromatografía ISCO (EtOAc al 30 %/Heptano) y produjo 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 1,2 g.

10

Etapas 4: 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

15

Una solución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en éter etílico (1,1 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,1 g, 2,2 mmol) en THF a -15 °C. La mezcla se agitó, seguida de CL/EM. Después de 1 h, no dejó material de partida y la reacción se vertió en NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina en forma de un sólido de color blanco (0,7 g).

20

Etapas 5:

25

Se mezclaron 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,5 g, 3,8 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (142 mg, 0,202 mmol), DMF (45 ml) y hexametildisilazano (4,34 ml, 20,6 mmol). La solución entera se purgó con un globo de CO y se cerró herméticamente con el globo de CO unido. El matraz de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La CL/EM indicó la conversión definitiva. Se enfrió a TA y se vertió en HCl 1 N (30 ml). Se agitó durante 5 min y se neutralizó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃. Se extrajo tres veces con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se trituró con IPA y los sólidos se recogieron después de la filtración y se lavaron con EtOA. Esto proporcionó 734 mg (rendimiento del 62 %) del 43 en forma de un sólido de color castaño. CL/EM (ESI+): m/z 310 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,2, 4,2, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 4H).

30

35

Ejemplo 44: 9-bromo-N-formil-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamida 44 (compuesto de referencia)

Se calentó 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (10 g, 25,6 mmol) en formamida (200 ml) con Pd(dppf)Cl₂ (0,94 g, 1,28 mmol) y DMAP (3,13 g, 25,6 mmol) en un globo de CO a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se filtró. El precipitado resultante se secó para obtener 44 (6,7 g, 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 4H). CL-EM: (ESI, m/z) = 336 [M+H]⁺

40

45

Ejemplo 46: [1-dimetilamino-et-(E)-ilideno]-amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico 46 (compuesto de referencia)

A una solución del 51 (0,280 g, 0,000909 mol) en tolueno (5 ml) se le añadió dimetilacetamida-dimetilacetal (0,405 ml, 0,00273 mol). La solución se agitó a 95 °C durante 4 h. El tolueno se retiró al vacío para dar el 46. EM(IEN+) 377,1/379,1.

50

Ejemplo 47: éster *terc*-butílico del ácido [5-(8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-il)-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-carbámico 47 (compuesto de referencia)

Etapas 1: éster metílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico

55

Se añadieron secuencialmente 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (6,000 g, 0,01534 mol) seguido de acetato de paladio (0,1722 g, 0,0007672 mol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,8879 g, 0,001534 mol) a un matraz relleno con nitrógeno secó. Se añadieron TEA desgasificada (180 ml, 1,3 mol) y metanol (60 ml) y la mezcla de reacción se purgó vigorosamente con un globo de monóxido de carbono durante aproximadamente 3 min. Se fijaron dos globos de monóxido de carbono al matraz y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se purgó con nitrógeno, se concentró al vacío y se cargó seca sobre gel de sílice. EL extracto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-100 % en hexanos seguido de MeOH al 5-15 % en DCM) para dar éster metílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (4,242 g) en forma de un sólido de color pardo claro. EM(IEN+) 323,0/325,0

60

65

Etapas 2: ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (1,000 g, 0,003095 mol) en THF (7,50 ml) y agua (4,5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,2964 g, 0,01238 mol). La reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó a pH=1 con HCl 2 N. El precipitado resultante se filtró y se aclaró con agua fría para obtener ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (860 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(IEN+) 309,0/311,0

Como alternativa, a una solución de 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-enzo[e]azuleno (10 g, 25,6 mmol) en THF (120 ml) a -78 °C se le añadió nBuLi (19,2 ml, 1,6 M en hexanos, 30,7 mmol) una velocidad tal que la $T_{max} < -73$ °C. Durante la adición se decolora el color púrpura y se forma un precipitado de color castaño. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se burbujeó el CO₂ generado a partir del hielo seco y se pasó sobre sílice seca a través de la reacción durante 30 min. La temperatura subió a -55 °C antes de caer de nuevo a -78 °C. Se formó rápidamente un precipitado espeso durante la adición de CO₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se detuvo vertiéndola en 20 ml de agua (ATENCIÓN:efervescencia). La mezcla se dejó calentar a TA. El pH de la mezcla se ajustó a ~pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La fracción acuosa se recogió y el pH se ajustó a ~pH 4 mediante la adición de AcOH. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico en forma de un sólido de color beis (4,38 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,51-4,47 (4H, m). CLEM: T_r = 3,67 min, M+H⁺ = 309/311 (40 %), M+Na⁺ = 323/325 (100 %). La RMN ¹H mostró que el producto contenía ~5 % de ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico.

Etapa 3: éster *terc*-butílico del ácido {(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carbonilimino}-metiltiometil}-carbámico

A una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (0,839 g, 0,00271 mol) y cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 1,36 ml, 0,002714 mol), en DCM (16,70 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió 1 gota de DMF. La solución se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el cloruro de ácido se disolvió de nuevo en DCM (9,0 ml). La solución se añadió gota a gota a una solución de N-*terc*-butoxicarbonil-S-metilpseudotiourea (0,5164 g, 0,002714 mol) y TEA (1,173 ml, 0,008414 mol) en DCM (9,0 ml). La reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadieron DCM y agua y la mezcla se extrajo 3x con DCM. Después, se añadió carbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto se disolvió de nuevo en DCM y metanol y se filtró. El filtrado se recogió, se concentró y se cargó seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-15 % en DCM) para dar éster *terc*-butílico del ácido {(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carbonilimino}-metiltiometil}-carbámico (658 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(IEN+) 481,0/483,0

Etapa 4:

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {(E)-8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carbonilimino}-metiltiometil}-carbámico (0,658 g, 0,00137 mol) en DMF (7,50 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,9524 ml, 0,005468 mol), después clorhidrato de isopropilhidrazina (0,2267 g, 0,002050 mol). La reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadieron agua y DCM y la mezcla se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El extracto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar el 47 (642 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro pegajoso. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(IEN+) 489,1/491,1

Ejemplo 48: 8-Bromo-2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulene 48 (compuesto de referencia)

A una solución del 46 (0,340 g, 0,000901 mol) en ácido acético (3,0 ml, 0,053 mol) se le añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (0,1196 g, 0,001082 mol). La reacción se calentó a 95 °C durante 3 h. El ácido acético se retiró al vacío y el producto se cargó en forma de un sólido sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar el 48 (293 mg) en forma de un sólido de color naranja. EM(IEN+) 388,1/390,1

Como alternativa, se preparó el 48 en el cual se calentó a reflujo una mezcla de clorhidrato de 4-bromo-2-fluoro-benzamidina (5,67 g, 22,3 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (8,95 g, 89,4 mmol), THF (45 ml) y agua (10 ml) y una solución del 91 (5,5 g, 22,3 mmol) en THF (15 ml) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, antes de retirar el disolvente volátil al vacío. La suspensión resultante se filtró y el residuo se trituró en éter dietílico caliente para dar 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]triazol en forma de un sólido de color blanquecino (6,4 g, 79 %). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 7,97 (1 H, t, J = 8,30 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J = 10,68, 1,92 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,42, 1,93 Hz), 5,79 (1 H, a, m), 2,26 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Una suspensión de 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-3-metil-1H-[1,2,4]triazol (2,9 g, 7,96 mmol) en tolueno (50 ml) se trató con carbonato de etileno (25 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y se pasó a través de una capa de sílice eluyendo con DCM, después metanol al

20 % en DCM. Las fracciones metánolicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño pálido. El sólido se trituró en éter dietílico para dar 2-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 71 %). CLEM: $T_r = 2,85$ min, $[M+H]^+ = 408/410$. RMN 1H 400 MHz (CDCl₃) δ : 8,16 (1 H, s), 7,67-7,20 (3 H, m), 5,83 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 3,92 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,50 (6 H, d, J = 6,65 Hz).

Una suspensión de 2-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (2,3 g, 5,6 mmol) en DMF (50 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión al 60 %, 247 mg, 6,2 mmol) en porciones durante 5 min y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se detuvo por la adición lenta de agua (200 ml). El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua para dar el 48 en forma de un sólido de color blanco (1,64 g, 53 %). CLEM : $T_r = 3,43$ min, $[M+H]^+ = 388/390$. RMN 1H 400 MHz (CDCl₃) δ : 8,37 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,26-7,25 (2 H, m), 5,87-5,86 (1 H, m), 4,50-4,48 (2 H, m), 4,46-4,42 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,64 Hz)

Ejemplo 49: 9-Bromo-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 49 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 7-Bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona

A una solución agitada de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (10 g, 46,5 mmol) en metil etil cetona (100 ml) se le añadió K₂CO₃ (13,5 g, 97,7 mmol) seguido de 1,2-dibromoetano (20 ml, 232,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de reflujo suave durante 16 h, después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en éter dietílico/EtOAc (4:1, 500 ml) y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con NaOH 2 N (100 ml) y la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 1-[5-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-fenil]-etanona (8,07 g, 55 %) que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1,48 g, 37,1 mmol) en THF (50 ml) a TA se le añadió [5-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-fenil]-etanona (8,07 g, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó agitar durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 4:1 de EtOAc/éter de petróleo) para dar 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona en forma de un aceite de color amarillo (4,22 g, 70 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 2,15-2,29 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,6, 8,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Etapa 2: 7-Bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona

Se calentó 7-Bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (10,0 g, 41,5 mmol) en dimetilformamida dimetilacetal (100 ml) a 110 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se añadió ciclohexano (100 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con ciclohexano y después se secó al vacío a 40 °C para producir 7-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona en forma de cristales de color amarillo (8,19 g, 67 %). RMN 1H δ (ppm)(CDCl₃): 7,83 (1 H, d, J = 2,59 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, J = 8,51,2,58 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 4,27-4,19 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,76-2,69 (2 H, m).

Etapa 3:

A una suspensión de 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona (8,19 g, 27,7 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió n polvo diclorhidrato de hidrazina (5,81 g, 55,3 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a casi sequedad al vacío y se añadieron alcohol isopropílico (200 ml) y agua (100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, después se dejó enfriar a TA. La mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente volátil, después se diluyó hasta 400 ml con agua. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40 °C para producir el 49 en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,8 g, 106 %). RMN δ (ppm)(CDCl₃): 8,27 (1 H, d, J = 2,45 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,32 (1 H, dd, J = 8,64, 2,41 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,64 Hz), 4,34-4,28 (2 H, m), 3,15-3,09 (2 H, m).

Ejemplo 50: 8-Bromo-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 50 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 8-Bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona

Se calentó 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (5,0 g, 20,7 mmol) en dimetilformamida dimetilacetal (15 ml) a 110 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se añadió ciclohexano (20 ml). El sólido resultante precipitado se recogió por filtración, se lavó con ciclohexano y después se secó al vacío a 40 °C para producir 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo[b]-oxepin-5-ona en forma de cristales de color amarillo (5,32 g, 86 %). RMN 1H δ (ppm)(CDCl₃): 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,29, 1,94 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 1,91 Hz), 4,28-4,21 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,77-2,70 (2 H, m).

Etapa 2:

A una suspensión de 8-bromo-4-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-3,4-dihidro-2H-benzo-[b]oxepin-5-ona (5,32 g, 17,9 mmol) en alcohol isopropílico (50 ml) se le añadió en polvo diclorhidrato de hidrazina (3,77 g, 35,9 mmol) a TA, después la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y después se calentó a 100 °C durante 2 h antes de enfriarse a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el disolvente volátil. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua y se secó al vacío a 40 °C para producir el 50 en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,28 g, 90 %). RMN ¹H δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,07 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,30-7,24 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 4,24 (2 H, dd, J = 5,63, 4,50 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 5,09 Hz).

Ejemplo 51: amida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico 51 (compuesto de referencia)

A una solución de ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (8,27 g, 26,7 mmol), EDCI (6,66 g, 34,8 mmol), HOBT (4,69 g, 34,8 mmol) y cloruro de amonio (4,29 g, 80,2 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió TEA (7,49 ml, 53,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con agua (250 ml). El producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C durante 16 h para dar el 51 en forma de un sólido de color cuero (7,67 g, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,42 (1H, s a), 7,32 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,15 (1H, s a), 4,50-4,46 (4H, m). CLEM: T_r = 3,07 min, M+H⁺ = 308/310. La RMN ¹H mostró que el producto contenía amida del ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diazabenz[e]azulen-2-carboxílico al 5 %.

Como alternativa, una solución de 8-bromo-2-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (10,00 g, 0,02558 mol) en DMF (250 ml) se desgasificó vigorosamente con N₂. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,807 g, 0,00115 mol) seguido de hexametildisilazano (21,58 ml, 0,1023 mol). La solución se lavó abundantemente con CO durante 2 min y después se cerró herméticamente con un globo de CO unido. La reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadieron DCM y NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo 4 veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. Se añadió una pequeña cantidad de isopropanol y la mezcla se trituró durante una noche. La mezcla se filtró para producir 5,97 g (rendimiento del 76 %) del 51 en forma de un polvo fino de color pardo. EM(IEN+) 308,0/310,0

Ejemplo 52: 8-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 52 (compuesto de referencia)

Etapas 1: 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-Bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico

A una suspensión del 51 (7,67 g, 24,9 mmol) en dioxano (150 ml) se le añadió DMF-DMA (9,92 ml, 74,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Durante la reacción los sólidos se disolvieron para dar una solución de color pardo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo sólido triturado con éter dietílico (-150 ml). El producto se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C durante 3 h para producir 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico en forma de un sólido de color cuero (8,52 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ,56 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,51-4,46 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,08 (3H, s). La RMN ¹H mostró que el producto contenía 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-yodo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico al 5 %.

Etapas 2:

A una solución de 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico en ácido acético se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina. La reacción se calentó a 95 °C durante 3 h. El ácido acético se retiró al vacío y el producto se cargó en forma de un sólido sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico.

Ejemplo 53: 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tributylestannil)-1H-imidazol 53a y 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-5-(tributylestannil)-1H-imidazol 53b (compuesto de referencia)

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl-LiCl, 4,3 ml de 1,3 M) en THF a una solución de 4-yodo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol (1,50 g, 4,66 mmol, mezcla de regioisómeros) en THF (20 ml, 0,3 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de tributilestano (1,64 ml, 6,05 mmol) y la mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a rotovapor y se inactivó con agua, se diluyó con DCM y se filtró sobre Celite®. La fase acuosa se extrajo y el extracto en bruto, la fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con etilacetato al 50-100 % en hexanos. La RMN mostró una proporción 2:1 de 53a y 53b (tomada por referencias bibliográficas de sustituciones de imidazol similares). No se separaron los regioisómeros.

Ejemplo 54: 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol y 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol 54 (compuesto de referencia)

5 A una suspensión de 4-bromo-1H-imidazol (1,0 g, 6,8 mmol) y óxido de isobutileno (0,665 ml, 7,48 mmol) en metanol (0,331 ml, 8,16 mmol) se le añadió carbonato de cesio (0,63 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente cerrado herméticamente cuidadosamente a 110 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con éter dietílico y se lavó 2 veces agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco que se purificó de manera ultrarrápida con EtOAc al 100 % para conseguir los dos intermedios distintos. El regioisómero mayor fue 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,8 g, rendimiento del 54 %, M+1 220) mientras que el regioisómero menor fue 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,32 g, rendimiento del 21 % M+1 220).

15 Ejemplo 55: N,N-dietil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina 55 (compuesto de referencia)

15 A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (250 mg, 1,29 mmol) e hidruro sódico (61,8 mg, 2,58 mmol) en THF a 0 °C se le añadió 2-bromo-N,N-di-etiletanamina (558 mg, 2,58 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y se controló por CLEM. Después de 90 min no se había iniciado la reacción y se añadió yoduro potásico (1,71 g, 10,3 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con un gran volumen de EtOAc y agua y se repartió. La fase orgánica que contenía el producto se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar un aceite espeso transparente, confirmado por CLEM que era el 55 100 % puro (340 mg, rendimiento del 90 %, M+1 294,2)

25 Ejemplo 56: 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-(trimetilestannil)-1H-imidazol 56 (compuesto de referencia)

25 Etapa 1: 2,4,5-triyodo-1H-imidazol

30 A una mezcla de 1H-imidazol (50 g, 0,73 mol) en DMF (200 ml) se le añadió en porciones NIS (328 g, 1,46 mol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de Na₂CO₃, se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó para dar 150 g de 2,4,5-triyodo-1H-imidazol (Rendimiento = 46 %).

Etapa 2: 4-yodo-1H-imidazol

35 Se hizo reaccionar 2,4,5-triyodo-1H-imidazol con Na₂SO₃ en DMF (250 ml) y se agitó a 110 °C durante una noche en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y se vertió en agua, después se extrajo con EtOAc, el extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice para dar 4-yodo-1H-imidazol (Rendimiento = 55 %). CL-EM: m/z= 195 [M+H⁺]

40 Etapa 3: 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

45 Una mezcla de 4-yodo-1H-imidazol, Cs₂CO₃ 0,5 equiv. en 2,2-dimetiloxirano se agitó a 120 °C durante 20 min en irradiación por microondas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó para dar 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Rendimiento = 71 %). CL-EM: m/z= 266 [M+H⁺] RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Etapa 4: 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-1H-imidazol

50 Se disolvió 1-(4-yodo-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol en DCM y se añadió gota a gota lutidina a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota triflato de *tert*-butildimetilsililo (TBSOTf). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante aproximadamente 1 h, después se inactivó con ácido acético al 30 %, se extrajo con etilacetato, se secó y se concentró para dar 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-1H-imidazol (Rendimiento = 74 %). CL-EM: m/z= 381[M+H⁺]

55 Etapa 5:

60 A una mezcla de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropil)-4-yodo-1H-imidazol en DCM se le añadió bromuro de etilmagnesio (1,5 equiv.) a -78 °C. La temperatura de la mezcla se dejó calentar lentamente hasta aproximadamente 10 °C y se enfrió de nuevo. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilestano (1,6 equiv.) a -78 °C. Después de la adición, la temperatura se dejó calentar lentamente hasta TA. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl, después se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el 56 (Rendimiento = 74 %). CL-EM: m/z= 419[M+H⁺] RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 1,22 - 1,19 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,27 (s, 6 H), 0,02 (s, 6 H)

65 Ejemplo 57: 2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 57 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina

Se añadió yoduro de isopropilo (165 ml, 1,65 mmol) a una mezcla de 417 mg (1,21 mmol) del 34 y carbonato de cesio (538 mg, 1,65 mmol) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó en una columna sobre 4 g de sílice eluyendo con metanol al 4-5 % en DCM para dar 210 mg de 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina. EM: 387,1.

Etapa 2:

Una solución de 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,00 g, 0,00258 mol) y acetato potásico (0,758 g, 0,00773 mol) en DMSO (8,5 ml, 0,12 mol) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética, se purgó vigorosamente con nitrógeno. Se añadieron éster boronato de bispinacol (0,719 g, 0,00283 mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con DCM (1:1) (0,210 g, 0,258 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C en atmósfera inerte. La reacción se controló por CL/EM y se completó después de 6 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la mezcla se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La totalidad se cargó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en DCM seguido de EtOAc 100 %) para dar el 57 (488 mg) en forma de un sólido de color beis. EM(IEN+) 436,2.

Ejemplo 58: 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 58 (compuesto de referencia)

El 58 se preparó de manera similar a 8-bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno a partir de 49 (450 mg, 1,7 mmol) y 5-cloro-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (369 mg, 2,55 mmol) para dar el 58 en forma de un sólido de color blanco (375 mg, 59 %). CLEM T_r = 5,05 min M+H⁺ = 374/376

Ejemplo 59: 9-Bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azuleno 59 (compuesto de referencia)

El 59 se preparó de manera similar a 8-bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno a partir de 5-cloro-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (1,33 g, 6,16 mmol) y el 49 (1,36 g, 5,13 mmol), el producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 35 % en ciclohexano) para dar el 59 (1,42 g, 62 %). CLEM T_r = 4,80 min M+H⁺ = 444/446.

Ejemplo 60: 9-Bromo-2-[2-(2-cloro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 60 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para 1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (Ejemplo 103), se hizo reaccionar clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina con formamida para dar 1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,54 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,61-7,54 (2 H, m), 7,46-7,39 (2 H, m).

Siguiendo el procedimiento para 5-cloro-1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (Ejemplo 103), se hizo reaccionar 1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol con n-butillitio y hexacloroetano para dar 5-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,05 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,55-7,48 (1 H, m), 7,46-7,43 (2 H, m).

El 60 se preparó de manera similar al 8-bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno a partir de 5-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (2,25 g, 10,5 mmol) y el 49 (1,9 g, 7 mmol), el producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de DCM de 0 al 60 % (+EtOAc al 10 %) en ciclohexano) para dar el 60 (1,3 g, 33 %). CLEM T_r = 4,82 min M+H⁺ = 442/444

Ejemplo 61: 9-Bromo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno 61 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 4-Bromo-1-but-3-iniloxi-2-nitro-benceno 61_1

Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (20,0 g, 90 mmol), 3-butin-1-ol (7,0 g, 99,8 mmol) y carbonato potásico (13,8 g, 99,8 mmol) en DMF seca (20 ml) se calentó con tamices moleculares de 4Å durante 43 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua a aproximadamente 500 ml y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 5 al 10 % en ciclohexano) para dar 61_1 en forma de un sólido de color amarillo (17,35 g, 71 %). La RMN mostró una impureza (19 %) que no se retiró en esta etapa. CLEM: T_r = 4,41 min, [M+Na]⁺ = 292/294.

Etapa 2: 5-Bromo-2-but-3-iniloxi-fenilamina 61_2

Se calentó 4-bromo-1-but-3-iniloxi-2-nitro-benceno (puro al 82 %, 4,22 g, 12,5 mmol) en una mezcla de IMS (40 ml) y ácido acético glacial (2 ml) a aprox. 50 °C hasta que se formó una solución. Se añadieron polvo de hierro (5,05 g, 89,8 mmol) y hexahidrato de cloruro de hierro (III) (0,56 g, 1,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y se lavó a través de con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 10 al 20 % en ciclohexano) para dar 61_2 en forma de un aceite de color naranja (2,68 g, 89 %). CLEM: T_r = 4,10 min, M+H⁺ = 240/242.

Etapa 3: éster etílico del ácido cloro-(5-bromo-2-but-3-iniloxifenilhidrazono)acético 61_3

Se agitaron éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (1,94 g, 11,2 mmol) y acetato sódico (1,45 g, 17,8 mmol) se agitaron en IMS (100 ml) para dar una solución transparente, después se enfrió a 0 °C. De manera separada, se enfrió 5-bromo-2-but-3-iniloxi-fenilamina (2,68 g, 11,2 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (6,8 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,77 g, 11,2 mmol) en agua (11,2 ml) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución ácida acuosa se añadió a la solución de IMS, se lavó con un poco de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de 1 h a 0-5 °C, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 61_3 en forma de un sólido de color pardo pálido (3,96 g, 95 %). CLEM: T_r = 4,97 min, [M+Na]⁺ = 395/397/399.

Etapa 4: éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico 61_4

Una mezcla de éster etílico del ácido cloro-(5-bromo-2-but-3-iniloxifenilhidrazono)acético (3,28 g, 8,78 mmol) y TEA (12,2 ml, 88 mmol) en tolueno seco (900 ml) se calentó a reflujo suave (120 °C) durante 54 h. La mezcla enfriada se filtró, el residuo se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 10 al 15 % en ciclohexano) para dar 61_4 en forma de un sólido de color amarillo (2,52 g, 85 %). CLEM: T_r = 4,52 min, M+H⁺ = 337/339, [M+Na]⁺ = 359/361.

Etapa 5: amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico 61_5

Se calentó éster etílico del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (1,51 g, 4,48 mmol) en una solución 2 M amoniaco/metanol (70 ml) en una bomba de presión a aproximadamente 120 °C (temperatura externa) durante 30 h, después se dejó enfriar. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 50 al 100 % en ciclohexano) para dar 61_5 en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,11 g, 80 %). CLEM: T_r = 4,00 min, M+H⁺ = 308/310, [M+Na]⁺ = 330/332.

Etapa 6: 1-dimetilaminometilidenoamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico 61_6

Una mezcla de amida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (1,11 g, 3,60 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (1,44 ml, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano seco (25 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en éter dietílico para dar 61_6 en forma de un sólido de color amarillo (1,27 g, 97 %). CLEM: T_r = 3,27 min, M+H⁺ = 363/365.

Etapa 7:

Una mezcla de 1-dimetilaminometilideneamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (1,27 g, 3,5 mmol), clorhidrato de isopropilhidrazina (0,48 g, 4,37 mmol) y ácido acético glacial (6 ml) se calentó a 110 °C durante 6,5 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en bicarbonato sódico acuoso y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo varias veces con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 30 al 70 % en ciclohexano) para dar 61 (0,99 g, 76 %). CLEM: T_r = 5,07 min, M+H⁺ = 374/376. RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,07 (1 H, d, J = 2,41 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,63, 2,43 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,73-5,65 (1 H, m), 4,53 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 3,18 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,62 Hz)

Ejemplo 62: 9-Bromo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno 62 (compuesto de referencia)

Siguiendo el procedimiento para el 61, se hizo reaccionar 1-dimetilaminometilidenoamida del ácido 9-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico se hizo reaccionar con trifluoroetil hidrazina (70 % acuosa) para dar 62 en forma de un sólido de color blanco. CLEM T_r = 4,49 min, M+H⁺ = 414/416.

Ejemplo 63: clorhidrato de 8-azetidín-3-il-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 63 (compuesto de referencia)

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidín-1-carboxílico yoduro de cinc 63_1

En un matraz sellado herméticamente se colocaron polvo de cinc (276 mg, 4,22 mmol) y el agente filtrante Celpure P65 (60 mg) y la mezcla se calentó a 300 °C al vacío durante 10 min. El matraz se purgó con argón y se dejó enfriar a TA. A la mezcla se le añadió DMA (2,4 ml), seguido de la adición gota a gota de una mezcla de clorotrimetilsilano (TMSCl) y 1,2- dibromoetano (84 ml, 7:5 v:v), causando una ligera reacción exotérmica y una pequeña cantidad de efervescencia. La mezcla de reacción se dejó en reposos a TA durante 15 min antes de la adición gota a gota de éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-azetidín-1-carboxílico (0,96 g, 3,38 mmol) como una solución en DMA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h antes de filtrarse para dar el 63_1 en forma de una solución incolora en DMA.

Etapa 2: éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-di-aza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidín-1-carboxílico 63_2

Una solución de 8-bromo-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno (1 g, 2,25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con DCM (183 mg, 0,22 mmol) y yoduro de cobre (I) (56 mg, 0,29 mmol) en DMA (10 ml) se desgasificó al vacío purgando después con burbujeo de argón a través de la mezcla (x 3). A la mezcla de color rojo oscuro se le añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidín-1-carboxílico yoduro de cinc (1,17 g, 3,38 mmol) en forma de una solución en DMA (4,4 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. Durante la reacción la mezcla se volvió de color verde, después de color naranja pálido antes de volverse finalmente de color negro. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite®. La porción orgánica del filtrado se separó y el extracto acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 100 % en ciclohexano) para dar 63_2 en forma de un aceite de color amarillo (1,1 g, 94 %). CLEM: T_r = 4,81 min, M+H⁺ = 521 (100 %), M+H⁺-O^tBu = 465 (60 %), M+H⁺-Boc = 421(20 %).

Etapa 3:

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-8- il}-azetidín-1-carboxílico (1,1 g, 2,11 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (10 ml, 4 N) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de aproximadamente 5 min se formó un precipitado espeso de color blanco. La reacción se concentró al vacío para producir el 63 en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 100 %). CLEM: T_r = 3,00 min, M+H⁺ = 421.

Ejemplo 64: clorhidrato de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 64 (compuesto de referencia)

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-azetidín-1-carboxílico

Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-carboxílico de manera similar a éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[2-(2,4-difluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidín-1-carboxílico a partir de 8-bromo-2-(2-isopropil- 2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno y éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidín-1-carboxílico yoduro de cinc. CLEM: T_r = 4,85 min, M+H⁺ = 451 (40 %), M+H⁺-O^tBu = 395 (100 %), M+H⁺-Boc = 351 (10 %).

Etapa 2:

El 64 se preparó de manera similar al 63 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidín-1-carboxílico. CLEM: T_r = 2,86 min, M+H⁺ = 351 (20 %), M+H⁺-ⁱPr = 308 (100 %).

Ejemplo 65: clorhidrato de 8-azetidín-3-il-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno 65 (compuesto de referencia)

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-il]-azetidín-1-carboxílico

Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo [e]azulen-8-il]-azetidín-1-carboxílico de manera similar al éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[2-(2,4-difluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il}-azetidín-1-carboxílico a partir del 52 y éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidín-1-carboxílico yoduro de cinc. CLEM: T_r = 4,61 min, M+H⁺ = 451.

Etapa 2:

El 65 se preparó de manera similar al 63 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-carboxílico. CLEM: $T_r = 2,44$ min, $M+H^+ = 351$

5 Ejemplo 66: sal ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulentrifluoroacético 66 (compuesto de referencia)

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-carboxílico 66_1

10 Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-carboxílico de manera similar al éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-azetidin-1-carboxílico a partir del 52 (3,0 g, 8,0 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-piperidin-1-carboxílico yoduro de cinc (12 mmol) (preparado de manera similar al éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidin-1-carboxílico yoduro de cinc) para dar 66_1 (1,2 g, 31 %). CLEM: $T_r = 5,06$ min, $M+H^+ = 479$

Etapa 2:

20 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-carboxílico (1,2 g, 2,51 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituró en éter dietílico para dar el 66 en forma de un sólido de color gris (1,34 g, 100 %). CLEM: $T_r = 2,88$ min, $M+H^+ = 379$

25 Como alternativa, se preparó clorhidrato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno en el cual el 52 (2,1 g, 5,4 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-N-Boc-4-borónico (2,59 g, 8,3 mmol) y carbonato potásico (1,92 g, 13,9 mmol) se mezclaron con DMF (13 ml) y se purgaron con argón. Se añadió $PdCl_2dppf$.DCM (310 mg, 0,42 mmol), se repitió la purga y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente de metanol de 0 al 2 % en EtOAc) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,56 g, 96 %). CLEM $T_r = 4,79$, $[M+H]^+ = 477$. RMN 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 8,45 (1 H, d, J = 8,46 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,19 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 6,15 (1 H, s), 6,04-5,96 (1 H, m), 4,51-4,43 (4 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 3,68 Hz), 3,64 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,52 (2 H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,49 (9 H, s)

40 Se trató éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con ácido clorhídrico para dar clorhidrato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno. RMN 1H 400 MHz ($DMSO-d_6$) δ : 9,08 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,80 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,85 (1 H, m), 4,53 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J = 12,46 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,57 Hz)

45 Ejemplo 67: clorhidrato de 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno 67 (compuesto de referencia)

50 Etapa 1: 4-{2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico éster *terc*-butílico del ácido 67_1

55 Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico de manera similar al éster *terc*-butílico del ácido 4-{2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico a partir del 59 (1,55 mg, 1,13 mmol) para dar 67_1 en forma de una goma incolora (1,47 g, 77 %). CLEM $T_r = 5,01$ min, $M+H^+ = 547$

Etapa 2:

60 Se preparó clorhidrato de 2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-9-piperidin-4-il-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azuleno de manera similar a 9-piperidin-4-il-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azuleno a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,06 g, 3,77 mmol) para dar el 67 en forma de un sólido de color blanco (1,15 g, 62 %). CLEM $T_r = 3,04$ min, $M+H^+ = 449$

Ejemplo 68: clorhidrato de (4-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-4-il)-metanol 68 (compuesto de referencia)

5 Etapa 1: éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1,4-dicarboxílico 68_1

10 A una solución de diciclohexilamina (291 ml, 1,463 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) se le añadió gota a gota *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (563 ml, 1,575 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante 10 min, después se añadió gota a gota *N*-Boc-piperidin-4-carboxilato de etilo (305 ml, 1,24 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se añadió al 59 (500 mg, 1,13 mmol), di(dibencilidenoacetona)-paladio (35 mg, 0,06 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (17,4 mg, 0,06 mmol) a TA en nitrógeno, después se calentó a 100 °C. Después de calentarse durante 17 h la mezcla se dejó enfriar a TA y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 50 % en ciclohexano) para proporcionar 68_1 (200 mg, 29 %). CLEM T_r = 4,93 min, M+H⁺ = 621.

15 Etapa 2:

20 A una solución de éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-piperidin-1,4-dicarboxílico (200 mg, 0,323 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (485 ml, 0,485 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min después se dejó calentar a TA. Después de 60 min, se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M adicional en THF (485 ml, 0,485 mmol) y se continuo agitando. Después de 2 h la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 ml) a TA. Después de agitar durante 5 h el disolvente se retiró al vacío, el sólido se trituró con éter dietílico y se recogió por filtración para proporcionar el 68 (97 mg, 58 %). CLEM T_r = 2,84 min, M+H⁺ = 479

30 Ejemplo 69: 2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carbaldehído 69 (compuesto de referencia)

Etapa 1: éster metílico del ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico

35 Una suspensión de 62 (2,18 g, 5,28 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (696 mg, 2,64 mmol), trans-di(mu-acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (240 mg, 0,24 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (156 mg, 0,52 mmol) y DBU (792 ml, 5,28 mmol) en metanol (15 ml) y dioxano (15 ml) se desgasificó, después se calentó a 150 °C durante 30 min usando irradiación por microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 30 al 60 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título (1,02 g, 49 %). RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,69 (1 H, d, J = 2,12 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 8,48, 2,12 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,50 Hz), 6,94 (1 H, s), 5,57 (2 H, dd, J = 16,24, 8,12 Hz), 4,62-4,56 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,29-3,23 (2 H, m).

45 Etapa 2: ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico

50 A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico (553 mg, 1,4 mmol) en dioxano (12,5 ml) y agua (12,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el dioxano y la solución resultante se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl (12 N). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (519 mg, 98 %). CLEM: T_r = 4,04 min, M+H⁺ = 380

55 Etapa 3: {2-[2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-metanol

60 A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico (393 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C se le añadió DIBAL (3 ml, solución 1 M en tolueno, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 ml), después con una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), después las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (370 mg, 100 %).

Etapa 4:

65 A una solución de {2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il}-metanol (370 mg, 1 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (467 mg,

1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la solución se lavó con una solución de hidróxido sódico (1 M, acuoso). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y después se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 90 % en ciclohexano) para producir el 69 en forma de un sólido de color blanco (253 mg, 70 %). CLEM: T_r = 4,10, M+H⁺ = 364

Ejemplo 70: ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9- carboxílico 70 (compuesto de referencia)

10 Etapa 1: éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo-[e]azulen-9-carboxílico

15 Se preparó éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico de manera similar al éster metílico del ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico a partir del 61 (0,99 g, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc del 50 al 100 % en ciclohexano) para dar el compuesto del título (0,32 g, 34 %). CLEM: T_r = 4,73, M+H⁺ = 354.

20 Etapa 2: [2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-il]-metanol

25 Se preparó [2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-metanol de manera similar al [2-(2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9- il]-metanol a partir de éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo [e]azulen-9-carboxílico (0,50 g, 1,42 mmol) para dar el compuesto del título (360 mg, 78 %). CLEM: T_r = 3,81, M+H⁺ = 326.

Etapa 3: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo-[e] azulen-9-carbaldehído

30 Se preparó 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carbaldehído de manera similar al 69 a partir de [2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il]-metanol (360 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la solución se lavó con una solución de hidróxido sódico (1 M, acuosa). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 100 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (410 mg, 114 %). CLEM: T_r = 4,15, M+H⁺ = 324.

Etapa 4:

40 Se preparó ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico se preparó de manera similar al ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico a partir del éster metílico del ácido 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxílico (720 mg, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar dioxano y la solución resultante se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl (12 N). El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para dar 70 (584 mg, 84 %). CLEM: T_r = 4,61 min, M+H⁺ = 340.

Ejemplo 72: ácido 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10- carboxílico 72 (compuesto de referencia)

50 Etapa 1: 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxilato de metilo

55 A una solución de 1-(2-clorofenil)-1H-imidazol (0,133 g, 0,743 mmol) en THF (5,43 ml, 66,9 mmol); a -78 °C se le añadió gota a gota n-butilitio 1,60 M en hexano (0,464 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h después se añadió dicloruro de cinc 0,50 M en THF (1,48 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA 30 min, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,0780 g, 0,0675 mmol), una solución del 26 (0,250 g, 0,675 mmol) en 2 ml de THF. La reacción se sometió a reflujo durante 2 h seguido del tratamiento con dicloruro de cinc 0,50 M adicional en 2,2 ml de THF y se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, después se lavó con Na₂CO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío. El producto en bruto, 2-(1-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10- carboxilato de metilo, se purificó por cromatografía. EM: (ESI+) = 421,2

Etapa 2:

65 A una solución de 2-(1-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,238 mmol) en THF (5,56 ml, 68,5 mmol) y agua (5,56 ml, 308 mmol) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,0399 g, 0,950 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de

reacción se concentró. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el 72. EM: (ESI+) = 407,2

Ejemplo 74: 10-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 74 (compuesto de referencia)

Etapa 1: Se formiló 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehído 10-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina para dar 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehído. Rendimiento 84 %. EM: 293,1

Etapa 2:

Se acopló 10-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehído con etanodial en presencia de amoniaco para dar el 74. Rendimiento 37 %. EM: 331,0

Ejemplo 82: 1-(2-bromoetoxi)-2-nitrobenzoceno 82 (compuesto de referencia)

A 2-nitrofenol (25,0 g, 0,180 mol) en hidróxido sódico (14,4 g, 359 mmol) y agua (6,0 ml, 330 mmol) en un matraz de 500 ml a 107 °C con un condensador de reflujo se le añadió 1,2-dibromoetano (61,9 ml, 719 mmol) y el matraz se calentó a 107 °C durante tres días (Esquema 18). Después, el producto se extrajo dos veces con 100 ml de DCM, se lavó con NaOH 2 M y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc proporcionó el bromuro 82 en un rendimiento del 63 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), de acuerdo con: WO 2002076926

Ejemplo 83: 3-(2-nitrofenoxi)propanonitrilo 83 (compuesto de referencia)

A cianuro sódico (0,398 g, 8,13 mmol) en DMSO (29,0 ml, 409 mmol) a 45 °C se le añadió en una porción el bromuro 82 (2,00 g, 8,13 mmol), y la reacción se agitó durante 4 h a 70 °C (Esquema 18). Después, la reacción se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc proporcionó el 83 en un rendimiento del 43 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), de acuerdo con Vitale *et al.* (1994) Anales de la Asociación Química Argentina 82(1):19-23.

Ejemplo 84: 3-(2-aminofenoxi)propanonitrilo 84 (compuesto de referencia)

A paladio (0,00748 g, 0,0702 mmol) en un matraz de 50 ml con una barra agitadora se le añadió EtOAc (11,7 g, 133 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y después se añadió el nitrilo 83 (0,675 g, 3,51 mmol) (Esquema 18). El matraz se equipó con un globo que contenía hidrógeno, y la entrada de nitrógeno se retiró. La reacción se agitó vigorosamente durante 4 h, y después se filtró a través de Celite®, lavándose con EtOAc. El producto 84 no requirió purificación adicional, rendimiento del 98 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 3H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H). LRMS m/z Calc. para C₉H₁₀N₂O: 162,07931, encontrado: 163,1 [M+1].

Ejemplo 85: 2-cloro-2-(2-(2-(2-cianoetoxi)fenil)hidrazono)acetato de metilo 85 (compuesto de referencia)

A la anilina 84 (1,65 g, 10,2 mmol) en ácido acético (6,80 ml, 120 mmol) se le añadieron cloruro de hidrógeno 2 M en agua (13,59 ml), después nitrito sódico (1,0290 g, 14,914 mmol;) mientras se agitaban vigorosamente a 0 °C (Esquema 18). Después de 20 min, se añadió gota a gota 2-cloroacetoacetato metil éster (1,5317 g, 10,173 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se calentó a TA durante 5 h. Después, la fase orgánica se extrajo dos veces con 100 ml de éter dietílico y se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto 85 se llevó hacia la etapa siguiente. LRMS m/z Calc. para C₁₂H₁₂ClN₃O₃: 281,05672, encontrado: 282,1 [M+1].

Ejemplo 86: 4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxilato de metilo 86 (compuesto de referencia)

A la clorohidrazona 85 (2,87 g, 10,2 mmol) en un matraz de 200 ml se le añadió 1,4-dioxano (100 ml) y carbonato de plata (4,22 g, 15,3 mmol) en nitrógeno (Esquema 18). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y se envolvió en una lámina de estaño (para mantenerlo en la oscuridad). Después, la reacción se calentó a reflujo mientras se agitaba durante 4 h. Después, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el éster 86 en un rendimiento del 7 % en dos etapas. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LRMS m/z Calc. para C₁₂H₁₁N₃O₃: 245,08004, encontrado: 246,1 [M+1].

Ejemplo 87: 4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxamida 87 (compuesto de referencia)

Se disolvió el éster 86 (0,166 g, 0,677 mmol) en 3:2:1 de THF:MeOH:H₂O (31,2 ml), se trató con hidróxido de litio acuoso 4 N (1,32 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min a 25 °C (Esquema 18). La reacción se interrumpió con HCl ac. 1 N (20 ml) y la solución se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, y se concentraron para dar ácido 4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxílico en bruto que se llevó a la etapa siguiente. LRMS m/z Calc. para C₁₂H₉N₃O₃: 231,06439, encontrado: 232,1 [M+1].

A ácido 4,5-dihidrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxílico en bruto (0,177 g) en DMF (1,55 ml, 20,0 mmol) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,761 g, 2,00 mmol) y 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (0,339 g, 2,00 mmol) (Esquema 18). La reacción se agitó vigorosamente, y a la reacción se le añadió cloruro de amonio (0,285 g, 5,34 mmol). Después, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,465 ml, 2,67 mmol) después de 10 min. Después de 3 h la reacción se llevó a sequedad. La HPLC preparativa (acetonitrilo/agua) dio la amida 87 (0,0485 gramos, 31 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,0 Hz, 2H). LRMS m/z Calc. para C₁₂H₁₀N₄O₂: 230,08038, encontrado: 231,08 [M+1].

Ejemplo 89: 5-(9-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)-1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il carbamato de *tert*-butilo 89 (compuesto de referencia)

20 Etapa 1:

4-Fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,918 g, 0,01369 mol), etanodial (1,884 ml, 0,04107 mol), hidróxido de amonio 14,8 M en agua (14 ml, 0,21 mol) y metanol (34 ml, 0,84 mol) se combinaron en un matraz de fondo redondo y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se completó por CLEM. Se concentró al vacío y el sólido en bruto se disolvió en HCl 1 M hasta que el pH fue ~8 con papel pH. Se extrajo el producto con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío de nuevo. Se purificó por cromatografía ultrarrápida en la columna ISCO con EtOAc de 0 % al 50 % en heptanos y se concentraron al vacío para dar 5-fluoro-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (0,92 g, rendimiento 37,7 %).

30 Etapa 2:

Se disolvió 5-fluoro-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (0,90 g, 5,0 mmol) en DMF (40 ml, 500 mmol). Se añadió carbonato (6,6 g, 20 mmol), seguido de 1,2-dibromoetano (1,7 ml, 20 mmol) y se calentó a 90 °C unido con una columna de condensación vigreux durante 3 h. Se completó por CLEM. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la fase acuosa a pH ~5 con HCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en la ISCO con EtOAc de 0-50 % en hexanos y se concentró al vacío para dar 9-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,69 g, rendimiento del 67 %)

40 Etapa 3:

Se combinaron 9-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,69 g, 3,4 mmol), NIS (2,83 g, 12,6 mmol) y DMF en un matraz de fondo redondo y se dejó en agitación durante cuatro días. Se diluyó con EtOAc y se repartieron entre bicarbonato sódico sat. y agua (50/50). La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en la ISCO con EtOAc de 0-40 % en hexanos para dar 9-fluoro-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,25 g, rendimiento de 81 %)

50 Etapa 4:

Se disolvió 9-fluoro-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (1,24 g, 2,74 mmol) en THF (25 ml, 310 mmol) y se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter (1,37 ml) y se dejó que la reacción se calentase hasta -40 °C y se agitase durante 4 h. Se completó por CLEM. Se diluyó con 100 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. Se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en la ISCO con EtOAc 0-40 % en hexanos para dar 9-fluoro-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,794 g, rendimiento del 88 %)

60 Etapa 5:

Un matraz de fondo redondo que contenía 9-fluoro-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina (0,794 g, 2,40 mmol) se purgó vigorosamente con nitrógeno. Se añadieron secuencialmente acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (139 mg, 0,24 mmol) con más purga. Se añadieron metanol (10 ml, 200 mmol) y TEA (30 ml, 200 mmol) purgados con nitrógeno y la mezcla de reacción se purgó sobre monóxido de carbono durante 5 min. Se unieron dos globos de monóxido de carbono y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4,5 h. La formación completa del éster metílico se confirmó por CLEM. Se purgó la reacción con nitrógeno y se concentró al vacío. Se purificó el éster por cromatografía ultrarrápida en la ISCO con EtOAc de 0 al 50 % en heptano y se concentró al vacío. El éster se disolvió en THF (20 ml, 200 mmol) y se añadió hidróxido de litio 1 M (7,22 ml) y la

reacción se agitó durante tres días. La hidrólisis se completó por CLEM. Se ajustó a pH ~5 con HCl 1 M y se extrajo el producto con DCM y metanol al 5 % para dar ácido 9-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxílico (0,386 g, rendimiento del 64,6 %)

5 Etapa 6:

Se suspendió ácido 9-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxílico (0,65 g, 2,6 mmol) en DCM (15 ml, 230 mmol) y se añadió 2,0 M cloruro de oxalilo en DCM (2,0 ml) seguido de DMF (81 ml) y ya que la reacción todavía no se había realizado se añadió una solución de tolueno (15 ml, 140 mmol) y la mezcla se calentó con pistola de calor hasta que se disolvió aproximadamente la mitad. Se dejó en agitación durante 30 min y se concentró al vacío para conseguir el cloruro de ácido. Este se disolvió en 20 ml de DCM y el se añadió intermedio (0,50 g, 2,6 mmol) y TEA (1,1 ml, 7,8 mmol) en DCM (50 ml, 800 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y estaba casi completada por CLEM. Se añadió agua y se extrajo con 3X DCM. Se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en el ISCO con EtOAc al 0-50 % en heptano para dar el intermedio de aciltiourea (0,20 g, rendimiento del 18 %).

Etapa 7:

Se disolvió el intermedio de aciltiourea (200 mg, 0,4 mmol) en DMF (10 ml, 100 mmol) y se añadió N,N-diisopropilamina (0,29 ml, 1,662 mmol) seguido de clorhidrato de isopropilhidrazina (68,92 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se confirmó la finalización de la reacción por CLEM. Se diluyó con agua y se extrajo con DCM 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en el ISCO con metanol de 0 al 10 % en DCM para dar el 89 (200 mg, rendimiento del 100 %)

25 Ejemplo 90: 10-fluoro-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamida 90 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 4-fluoro-2-(1H-imidazol-2-il)fenol

30 Se combinaron 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 36 mmol), etanodial (4,912 ml, 107 mmol), hidróxido de amonio 14,8 M en agua (40 ml, 600 mmol) y metanol (90 ml, 2000 mmol) en un matraz de fondo redondo y se dejó en agitación a TA durante una noche. Se confirmó la finalización de la reacción por CLEM. Se concentró al vacío y se añadió HCl 1 M hasta que el pH fue ~8. Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc de 0 al 50 % en heptano para dar 4-fluoro-2-(1H-imidazol-2-il)fenol (2,24 g, rendimiento del 35 %).

Etapa 2:

4-fluoro-2-(1H-imidazol-2-il)fenol se convirtió en el 90.

40 Ejemplo 91: 2-Bromo-1-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona 91 (compuesto de referencia)

Etapa 1:

45 Se suspendió hidrazida del ácido acético (100 g, 1,35 mol) en acetona (991 ml, 13,5 mol) y ciclohexano (1,5 l). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 16 h, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar isopropilidenohidrazida del ácido acético en forma de un sólido de color blanco (153 g, 100 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,25 (1H, s a), 2,26 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,83 (3H, s)

50 Etapa 2:

A una solución de isopropilidenohidrazida del ácido acético (153 g, 1,35 mol) en IMS (1,5 l) se le añadió óxido de platino (0,66 g) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA hasta que la RMN ¹H mostró el consumo completó de la isopropilidenohidrazida del ácido acético (~48 h). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar N'-isopropilhidrazida del ácido acético en forma de un aceite incoloro que se cristalizó después de un periodo de reposo (154,6 g). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 3,12 (1H, sept., J = 6,3 Hz), 1,96 (3H, s), 1,04 (6H, d, J = 6,3 Hz)

60 Etapa 3:

A una solución de tiooxamato de etilo (29,6 g, 0,22 mol) en DCM (260 ml) a TA se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (34,5 g, 0,23 mol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Durante este tiempo el color amarillo se desvaneció y se formó un precipitado espeso de color blanco. Se añadieron N'-iso-propilhidrazida del ácido acético (27,1 g, 0,23 mol) y TEA (30,9 ml, 0,22 mol) como una solución en DCM (75 ml) causando la disolución del precipitado. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h, después a TA durante 10 h. La mezcla de

reacción se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) para dar éster etílico del ácido 2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo pálido que se cristalizó después de un periodo de reposo (15,6 g, 32 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 5,49 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 4,45 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,43 (3H, s), 1,50 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Etapa 4:

10 A una solución de éster etílico del ácido 2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (12,09 g, 61,3 mmol) y dibromometano (8,63 ml, 122,6 mmol) en THF (500 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota metilítio (40,9 ml, 122,6 mmol, solución 3 M en dietoximatano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió ácido acético (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc al 0-100 % en ciclohexano) para dar el 91 en forma de un aceite incoloro que se cristalizó después de un periodo de reposo (11,26 g, 75 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 5,41 (1H, sept., J = 6,6 Hz), 4,67 (2H, s), 2,44 (3H, s), 1,49 (6H, d, J = 6,6 Hz)

20 Ejemplo 92: 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol 92 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 4-Cloro-5-yodo-piridin-2-ilamina

25 A una solución de 2-amino-4-cloropiridina (150 g, 0,78 mol) en DMF (1,5 l) se le añadió NIS (341 g, 1,52 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, antes de concentrarse al vacío hasta 300 ml de volumen. El residuo resultante se vertió en una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico (1,2 l), se agitó durante 15 min y el precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, después se secó a 35 °C al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (185 g, 62 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,33 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 4,52 (2 H, s).

Etapa 2: 4-Cloro-5-yodo-2-metoxi-piridina

35 A una solución de 4-cloro-5-yodo-piridin-2-ilamina (64,2 g, 0,25 mol) en metanol (1,1 l) y TFA (93,7 ml, 1,26 mol) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (150 ml, 1,26 mol) a fin de mantener la temperatura a menos de 3 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua, después se concentró al vacío hasta ¼ del volumen. El residuo resultante se trató con agua (1 l) y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío a 35 °C para dar el compuesto del título (62,3 g, 92 %). Contenía el 16 % de impurezas. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,56 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 3,86 (3 H, s).

Etapa 3: 4-Cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo

45 Una suspensión de 4-cloro-5-yodo-2-metoxi-piridina (30,5 g, 0,11 mol), cianuro de cinc (II) (7,97 g, 68 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6,56 g, 5,66 mmol) y DMF (450 ml) se degasificó y después se calentó a 120 °C durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se trató con agua, después se extrajo con DCM, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró, después se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó en DCM para dar el compuesto del título (10,1 g, 54 %). Los licores madre se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 100 % en ciclohexano), después la cristalización en ciclohexano para dar el compuesto del título adicional (5,16 g, 28 %, 82 % total). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,45 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 4,01 (3 H, s).

Etapa 4: Clorhidrato de 4-cloro-6-metoxi-nicotinamida

55 A una solución de 4-cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo (10,1 g, 59,7 mmol) en THF (300 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota LiHMDS (65,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, antes de dejarse calentar a TA y agitarse durante 1 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (a pH ~1) y después se extrajo tres veces con EtOAc. La fase acuosa se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo que se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. Mezcla con cloruro de amonio, compuesto del título al 72 % en peso. (15,2 g, 83 %). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,68 (4 H, d, J = 15,79 Hz), 8,46 (1 H, s), 7,47 (5 H, t, J = 50,66 Hz), 7,27 (1 H, s), 3,95 (3 H, s).

Etapa 5: 4-Cloro-5-[4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina

65 Una suspensión de clorhidrato de 4-cloro-6-metoxi-nicotinamida (18,4 mmol) y bicarbonato de potasio (7,37 g, 73,6 mmol) en THF (42 ml) y agua (8,5 ml) se calentó a reflujo y se trató con una solución del 91 (4,53 g, 18,4 mmol) en

THF (14 ml) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, antes de retirarse el disolvente volátil al vacío. La suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con agua después se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5,91 g, 97 %). CLEM : $T_r = 2,68$ min, $[M+H]^+ = 333/335$. RMN 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 10,41 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 6,87 (1 H, s), 5,91 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, $J = 6,71$ Hz).

Etapa 6: 2-[2-(4-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol

Una suspensión de 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina (5,9 g, 17,7 mmol) en tolueno (20 ml) se trató con carbonato de etileno (50 ml) y se calentó a 130 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, después se diluyó con DCM y se pasó a través de una capa de sílice eluyendo con DCM, después con metanol al 20 % en DCM. Las fracciones metanólicas se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se sometió a recristalización en acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño pálido (2,27 g, 34 %). CLEM: $T_r = 2,53$ min $[M+H]^+ = 377/379$. RMN 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,82-5,80 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,97 (2H, t, $J = 4,92$ Hz), 3,88 (2H, t, $J = 4,92$ Hz), 2,38 (3H, s), 1,48 (6H, d, $J = 6,63$ Hz).

Etapa 7: 2-(2-Isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno

Una solución de 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (2,25 g, 5,97 mmol) en DMF (30 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (239 mg, 5,97 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con agua (400 ml), el producto precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua, después se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,02 g, 50 %). CLEM $T_r = 2,68$ min, $[M+H]^+ = 341$, RMN 1H 400 MHz ($DMSO-d_6$) δ : 9,15 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 5,84 (1 H, m), 4,57-4,56 (4 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,46 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz).

Etapa 8:

Una solución de 2-(2-isopropil-5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (1,0 g, 2,97 mmol) en HBr acuoso al 48 % (5 ml) y ácido acético (5 ml) se calentó a 80 °C durante 7,5 h, antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se suspendió en agua (10 ml) y pH se ajustó a ~6 usando NaOH acuoso 5 N. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua después se secó al vacío para dar el 92 en forma de un sólido de color blanco (1,01 g, 100 %). CLEM $T_r = 2,01$ min, $[M+H]^+ = 327$. RMN 1H 400 MHz ($DMSO-d_6$) δ : 8,42 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 5,69-5,65 (1 H, m), 4,55-4,54 (2 H, m), 4,50-4,46 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz).

Ejemplo 93: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol 93 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 4-Cloro-5-[4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina

Una suspensión de clorhidrato de 4-cloro-6-metoxi-nicotinamida (50,9 mmol) y bicarbonato de potasio (20,4 g, 202,5 mmol) en THF (128 ml) y agua (21 ml) se calentó a reflujo y se trató con una solución de 2-cloro-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (9,55 g, 50,9 mmol) en THF (25 ml) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h antes de retirarse el disolvente volátil al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se trataron sobre carbón vegetal (15 g), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El sólido se trituró con éter dietílico al 10 % en pentano, después se secó a 50 °C al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (8,74 g, 54 %). CLEM $T_r = 2,86$ min, $[M+H]^+ = 319/321$, RMN 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 9,03 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 6,88 (1 H, s), 4,01 (3 H, s), 1,58 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz).

Etapa 2: 2-[2-(4-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol

A carbonato de etileno calentado (34 g) se le añadió 4-cloro-5-[4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-piridina (8,74 g, 27,4 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y se cargó sobre sílice (150 g). El sílice se lavó con DCM, después con metanol al 5 % en DCM. Las fracciones metanólicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (7,52 g, 75 %). CLEM $T_r = 2,65$, $[M+H]^+ = 363/365$. RMN 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 8,27 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 5,98-5,82 (1 H, m), 4,00 (5 H, m), 3,88 (2 H, t, $J = 5,11$ Hz), 1,51 (6 H, d, $J = 6,62$ Hz).

Etapa 3: 2-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno

Una solución de 2-[2-(4-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazol-1-il]-etanol (7,52 g, 20,7 mmol) en DMF (100 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (804 mg, 20,1 mmol), la mezcla de reacción

se agitó a 0 °C durante 10 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 72 h. Se añadió más hidruro sódico (150 mg) y la agitación continuó hasta que no quedaba material de partida, antes de la retirada del disolvente al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución resultante se lavó tres veces con salmuera saturada, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en pentano/éter dietílico (5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5,38 g, 79 %). CLEM TA= 2,86, [M+H]⁺ = 327. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 9,35 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 6,03-6,02 (1 H, m), 4,54-4,53 (2 H, m), 4,53-4,33 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Etapa 4:

Una solución de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno (1,0 g, 2,97 mmol) en ácido acético (40 ml) se trató con HBr acuoso al 48 % (37,7 ml) y se calentó a 80 °C durante 5 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se suspendió en agua (60 ml) y el pH se ajustó a ~6 usando NaOH acuoso 5 N. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua después se secó al vacío. El sólido resultante se trituró en acetona para dar el 93 en forma de un sólido de color beis (3,58 g, 69 %). CLEM TA= 2,04 min, [M+H]⁺ = 313. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,42 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 5,84 (1 H, s), 5,78 (1 H, m), 4,71-4,30 (4 H, m), 1,45 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ejemplo 94: clorhidrato de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-8-piperidin-4-il-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azuleno 94 (compuesto de referencia)

Etapa 1: 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

Una suspensión del 93 (238 mg, 0,76 mmol) en DMF (2,2 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión al 65 % en aceite mineral, 34 mg, 0,91 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1,5 h, después se enfrió a TA. Se añadió bencenobis(trifluorometano)sulfonamida (327 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h antes de diluirse con EtOAc (60 ml) y se lavó con salmuera (4 x 20 ml). La solución resultante se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido que se trituró en éter dietílico para dar 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il éster del ácido trifluorometanosulfónico en forma de un sólido de color blanco (44 mg). Los licores madre a partir de la trituración se concentraron al vacío, el residuo resultante se cristalizó a partir de metanol para dar un compuesto adicional (39 mg, 25 % total). CLEM T_r = 3,27 min, [M+H]⁺ = 445. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,32 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 5,89 (1 H, m), 4,74 (2 H, m), 4,63 (2 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,58 Hz)

Etapa 2:

A una mezcla de 2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (83 mg, 0,19 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 N (600 ml) en DMF (1,2 ml) se le añadió paladiobis(dibencilidenoacetona) (6 mg, 0,01 mmol), trifenilfosfina (4 mg, 0,015 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxo-borolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (75 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y después se calentó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua, el extracto acuoso se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de metanol de 0 al 10 % en EtOAc) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 45 %). CLEM (*) T_r = 3,24 min, [M+H]⁺ = 478. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: 9,65 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 4,60 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 3,67 (2 H, s), 2,62 (2H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,62 Hz), 1,50 (9 H, s)

Etapa 3:

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (89 mg, 0,19 mmol) en IMS (10 ml) se trató con óxido de platino (10 mg), la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 72 h. Se añadió más óxido de platino (10 mg) y la agitación continuó a TA durante 18 h antes de la filtración a través de Celite® y de la concentración al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de metanol de 0 al 5 % en DCM) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidin-1-carboxílico (58 g, 64 %). CLEM (*) T_r = 2,72, [M+H]⁺ = 480

Etapa 4:

Una solución de 4-[2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-il]-piperidine-1-carboxílico éster *terc*-butílico del ácido (58 mg, 0,12 mmol) en DCM (0,5 ml) y metanol (0,3 ml) se trató con

4M HCl en dioxano (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar 94 (66 mg, 100 %). CLEM $T_r = 1,68$ min, $[M+H]^+ = 380$

Ejemplo 182: 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[*f*]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)etanol 182 (compuesto de referencia)

A un vial de microondas de 10 ml se le añadió el 194 (0,210 g, 0,56 mmol) y acetato de potasio potásico (0,17 g, 1,68 mmol), MeCN (1 ml) y agua (2 ml). La mezcla se purgó vigorosamente con N_2 . Se añadió una solución de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,271 g, 0,84 mmol) en MeCN (1 ml), seguido de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,056 mmol) y el vial se cerró herméticamente de manera inmediata. La mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante 20 min. Se observó la conversión completa mediante CL/EM (se observó una pequeña cantidad del producto des-THP). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía ISCO cromatografía usando MeOH al 10 %/EtOAc, que dio 170 mg, 0,35 mmol (62 %) un sólido espumoso de color blanco como producto que se disolvió de manera inmediata en DCM (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,35 ml). Se desarrolló un precipitado de color blanco durante la adición. La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se disolvió en DMF/ H_2O . Esta mezcla se purificó por rp-HPLC para proporcionar 105 mg (rendimiento del 74 %) del 182 en forma de un sólido parcialmente cristalino de color blanco. LS/MS (IEN+): m/z 406 (M+H). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,91 (dc, J = 13,3, 6,7, 1H), 4,91 (t, J = 5,3, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 (c, J = 5,4, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H)

Ejemplo 194: 9-bromo-2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[*f*]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina 194 (compuesto de referencia)

Se recogió el 43 (4,93 g, 16,0 mmol) en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (25 ml, 0,18 mol) y 1,2-dimetoxietano (66,5 ml, 0,640 mol). La mezcla heterogénea se agitó muy vigorosamente y se calentó a 65 °C durante 1 h. La CL/EM mostró el consumo completo del material departida y el final de este periodo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se llevó a la reacción posterior sin aplicarle etapas de purificación adicional. El producto en bruto de la reacción previa (5,8 g, 16,0 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (53,2 ml) y se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (4,36 g, 39,4 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. El recipiente de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se cargó secó en el gel de sílice y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g, EtOAc al 100 %). En total, 2,3 g (rendimiento del 39 %) del 194 se aislaron durante las dos etapas. CL/EM (IEN+): m/z 376 (M+H, con isótopo haluro). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J = 8,6, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,30 (d, J = 2,0, 1H), 5,85 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,55 (d, J = 15,5, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Como alternativa, a una suspensión de 1-dimetilamino-met-(Z)-ilidenoamida del ácido 8-bromo-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxílico (8,52 g, 23,5 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (3,37 g, 30,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se vertió en agua (500 ml) causando la precipitación del producto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua (-200 ml) y se secó al vacío a 45 °C durante 16 h para producir el 194 en forma de un sólido de color blanquecino (7,88 g, 86 %). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,86 (1H, sept., J = 6,6 Hz), 4,56-4,52 (4H, m), 1,48 (6H, d, J = 6,6 Hz). CLEM: $T_r = 4,69$ min, $M+H^+ = 374/376$. La RMN 1H mostró que el producto contenía ~5 % de 8-yodo-2-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4,5-dihidro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno.

También como alternativa:

Etapas 1: clorhidrato del éster etílico del ácido 4-B β -bromo-2-fluoro-benzoimidico

Una suspensión de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (25,0 g, 125 mmol) en IMS (88 ml) a 0-5 °C y se trató gota a gota con cloruro de acetilo (71 ml, 1 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a TA durante 18 h antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se trituró en éter dietílico para dar clorhidrato del éster etílico del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoimidico en forma de un sólido de color blanco (20,3 g, 57 %). RMN 1H δ (ppm)(DMSO- d_6): 7,93-7,88 (1 H, m), 7,85-7,76 (1 H, m), 7,72-7,64 (1 H, m), 4,60 (2 H, c, J = 7,02 Hz), 1,47-1,38 (3 H, m).

Etapas 2: clorhidrato del 4-bromo-2-fluoro-benzamidina

Una mezcla de clorhidrato del éster etílico del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoimidico (20,3 g, 72 mmol) en IMS (250 ml) a 0-5 °C, se saturó con NH_3 (gas), y el matraz se cerró herméticamente antes de dejarlo calentar a TA y se agitó durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró en éter dietílico para dar clorhidrato de

4-bromo-2-fluoro-benzamidina en forma de un sólido de color blanco (18,1 g, 100 %). RMN ¹H δ (ppm)(DMSO-d₆): 9,26 (4 H, s), 7,92-7,87 (1 H, m), 7,71-7,62 (2 H, m).

5 Etapa 3: 1-(2-Isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona

5 A una solución de 1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (33 g, 300 mmol) en THF a -10 °C se le añadió gota a gota n-butillitio (145 ml, 2,5 M, 360 mmol) durante 45 min, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió DMA (35 ml), la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona en forma de un aceite de color naranja pálido (40,1 g, 87 %). RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 7,93 (1 H, s), 5,58-5,46 (1 H, m), 2,72 (3 H, d, J = 0,78 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,61,0,78 Hz).

15 Etapa 4: 2-Bromo-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona

15 A una solución de 1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (10 g, 65,3 mmol) en ácido acético (1 ml) y THF (100 ml) se le añadió una solución de PTT (tribromuro de feniltrimetilamonio, 24,5 g, 65,3 mmol) en THF (100 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C antes de enfriarse a TA. La mezcla resultante se concentró al vacío y los productos se repartieron entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc de 0 al 20 % en ciclohexano) para dar 2-bromo-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona en forma de un aceite (5,4 g, 36 %). RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 7,98 (1 H, s), 5,53-5,42 (1 H, m), 4,69 (2 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

25 Etapa 5: 5-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol

25 A una mezcla agitada rápidamente mezcla de clorhidrato de 4-bromo-2-fluoro-benzamidina (9,84 g, 38,8 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (15,6 g, 154,8 mmol), THF (98 ml) y agua (16 ml) a reflujo, se le añadió una solución de 2-bromo-1-(2-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanona (9,0 g, 38,8 mmol) en THF (19 ml) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a reflujo antes de la concentración al vacío. El residuo resultante se trató con agua y el sólido formado se recogió por filtración, se lavó (agua, después 1:1 de éter dietílico:ciclohexano, después éter dietílico) para dar 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol en forma de un sólido de color pardo (10,1 g, 74 %). RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,21-8,14 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,47-7,38 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 5,91 (1 H, a, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

35 Una solución de 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-1-isopropil-1H-[1,2,4]triazol (10,0 g, 28,6 mmol) en DMF (100 ml) se trató con carbonato de etileno (5,3 g, 60,1 mmol) y carbonato de cesio (13,9 g, 42,5 mmol) y después se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron más carbonato de cesio (9,0 g, 27,5 mmol) y agua (0,5 ml) y se continuó calentando durante 24 h antes de la concentración de la mezcla de reacción al vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se aisló, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 1 % en DCM) para dar el 194 en forma de un sólido de color blanquecino (5,78 g, 58 %). RMN ¹H δ (ppm)(CDCl₃): 8,04 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50-7,38 (3 H, m), 5,93-5,84 (1 H, m), 4,07-4,02 (2 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 1,53-1,46 (6 H, m)

45 Ejemplo 196: 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida 196 (compuesto de referencia)

50 Un procedimiento similar al que se describe para la preparación del 215 se aplicó para la preparación del 196 en forma de un sólido cristalino de color blanco en un rendimiento general del 72 % de 9-bromo-2-(1-isopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepina. LS/MS (IEN+): m/z 461 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,35 (d, J = 1,7, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,82 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,52 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H)

55 Ejemplo 215: 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida 215 (compuesto de referencia)

60 Siguiendo el mismo procedimiento que durante el 182, 194 y 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanamida. Este proporcionó el intermedio éster, 2-(4-(2-(1-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (más el ácido correspondiente) en un rendimiento del 62 %. LS/MS (IEN+): m/z 388 (M+H)

65 Esta mezcla que contenía el éster y el ácido correspondiente (100 mg, 0,22 mmol) se trató con hidróxido de litio 1 M en agua (2 ml) y metanol (0,37 ml). La reacción se agitó a TA durante 12 h. Se acidificó con ácido cítrico acuoso 10 % a pH = 5 y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El ácido carboxílico resultante tal cual, sin aplicarse etapas de purificación adicionales. RMN ¹H

ES 2 570 569 T3

(400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (c, J = 6,0, 4H), 1,72 (d, J = 42,8, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

5 El producto ácido carboxílico a partir de la transformación precedente (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2,0 mmol), cloruro de amonio (50 mg, 0,9 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotri-azol-1-il)uronio (200 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante un periodo de una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se purificó por
10 rp-HPLC para proporcionar 53 mg (rendimiento del 54 %) del 215. CL/EM (IEN+): m/z 447 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (t, J = 7,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,90 (sept., J = 6,6, 1H), 4,53 (c, J = 5,9, 4H), 1,74 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

