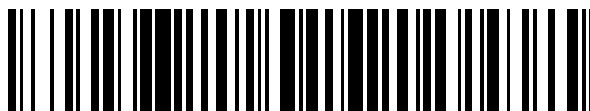


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 152**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/JP2012/061957**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12153796**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12782805 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2708540**

54 Título: **Compuesto de pirimido-diazepinona**

30 Prioridad:

10.05.2011 JP 2011105083

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

07.12.2018

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
6-1, Ohtemachi, 1 chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**OTSUBO, NOBUMASA;
OKAZAKI, SHUKO;
TSUKUMO, YUKIHITO;
IIDA, KYOICHIRO y
NAKOJI, MASAYOSHI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 693 152 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

Compuesto de pirimido-diazepinona

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil como agente terapéutico y/o preventivo para, por ejemplo, dolor (específicamente, dolor diabético, y similares).

10 Antecedentes de la técnica

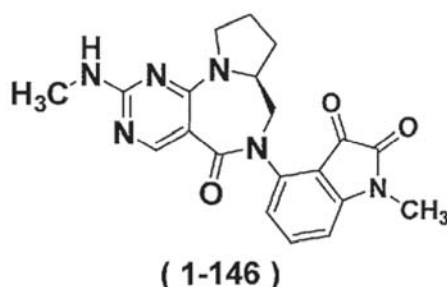
La neuropatía diabética tiene la incidencia más alta entre todas las complicaciones de la diabetes, y afecta en gran medida a la calidad de vida (QOL) de los pacientes con diabetes. Aunque se han identificado diversos tipos de neuropatías diabéticas, el objetivo principal del tratamiento de la neuropatía diabética es aliviar el dolor [Current Opinion Neurology, 2002, Vol. 15, pág. 595-603]. Hasta la fecha, se han usado fármacos tales como los ungüentos de capsaicina, antidepresivos, anticonvulsivos y opiáceos para el dolor diabético [Diabetes Care, 2009, Vol. 32, pág. 414-419]. Sin embargo, debido a la diversidad del mecanismo de inicio, los efectos terapéuticos no son satisfactorios y se desea el desarrollo de nuevos fármacos.

Mientras tanto, se informa que algunos derivados del ácido γ -aminobutírico (GABA) tal como la gabapentina y la pregabalina son eficaces contra las enfermedades del sistema nervioso central (SNC), los trastornos perceptivos y similares, y estos se conocen como fármacos antiepilépticos y analgésicos. [TRENDS en Pharmacological Science, 2007, Vol. 28, pág. 75-82]. Debido a que la gabapentina y la pregabalina tienen una alta afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$, se sugiere que el efecto sobre la proteína $\alpha_2\delta$ desempeña un papel importante en los efectos antiepilépticos, antálgicos y otros efectos farmacológicos de estos fármacos [The Journal of Biological Chemistry, 1996, Vol. 271, pág. 5768-5776, Journal of Membrane Biology, 2001, Vol. 184, pág. 35-43].

Por lo tanto, los compuestos que tienen una alta afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$ (ligandos $\alpha_2\delta$) se consideran útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para las enfermedades del SNC, trastornos de la percepción, y similares. Específicamente, los ligandos $\alpha_2\delta$ se consideran útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades tal como el dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, dolor relacionado con el VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor postoperatorio, dolor después de la extracción de dientes, dolor musculoesquelético crónico, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor menstrual, y similares), migraña, prurito, síntomas del tracto urinario inferior, síndrome del intestino irritable, epilepsia, síndrome de las piernas inquietas, sofocos, trastorno del estado de ánimo, trastorno del sueño, y similares.

Mientras tanto, se conoce un derivado de pirimidodiazepinona que tiene una afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$ y es útil como agente terapéutico para el dolor, el prurito y similares. Por ejemplo, se conoce el compuesto representado por la siguiente fórmula (1-146), y similares (véase el Documento de Patente 1).

[Fórmula química 1]



Lista de documento de la técnica anterior

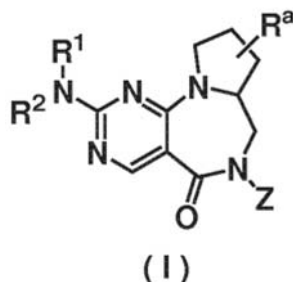
45 Documento de patente

Documento de patente 1: WO2008/149834

Sumario de la invención

50 En un primer aspecto, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[Fórmula química 13]



en la que R^a representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alcoxi en el que el resto alquilo es lineal o ramificado y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo, o R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente al mismo para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y Z representa un grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos se condensan entre sí, en la que; el alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^X R^Y$, alcanoil C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, en la que los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes;

Z está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^{Xb} R^{Yb}$, alcanoil C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

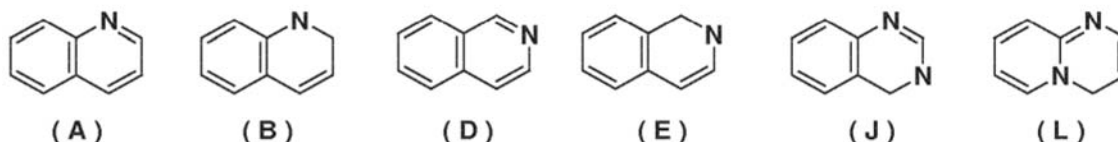
R^X , R^Y , R^{Xb} y R^{Yb} pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoil C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, o aralquilo oxycarbonilo C₇₋₁₆;

en la que el alquilo C₁₋₁₀, el resto alquilo C₁₋₁₀ del alcoxi C₁₋₁₀, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alcanoil C₂₋₁₁, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^X R^Y$, alcanoil C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, en la que los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes.

En una realización, R^a es un átomo de hidrógeno.

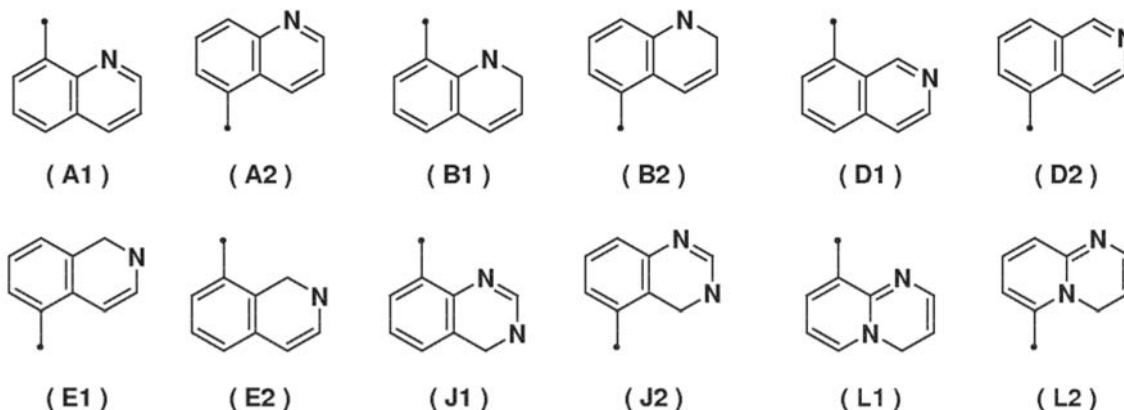
En otra realización, el resto anular heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí es un anillo heterocíclico representado por la siguiente fórmula (A), (B), (D), (E), (J), o (L),

[Fórmula química 15]



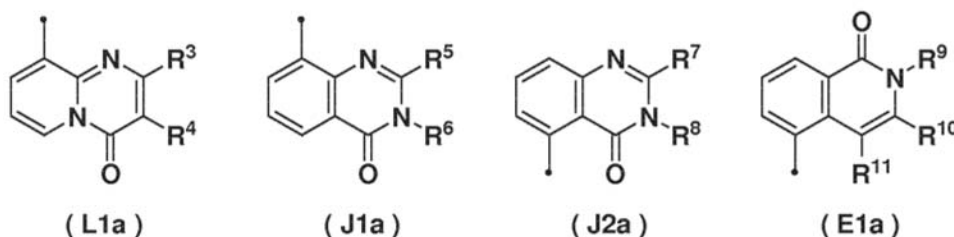
En otra realización, el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (A1), (A2), (B1), (B2), (D1), (D2), (E1), (E2), (J1), (J2), (L1), o (L2),

[Fórmula química 17]



En otra realización, el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a), (J1a), (J2a), o (E1a),

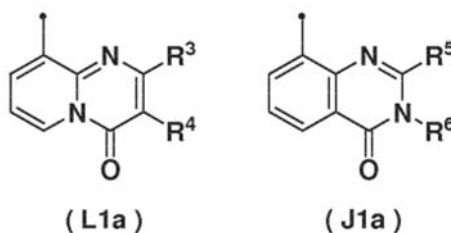
[Fórmula química 18]



en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, en la que el alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tiene sustituyentes seleccionados de acuerdo con las definiciones del primer aspecto de la invención.

En otra realización, el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a) o (J1a),

[Fórmula química 19]



en la que R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen las mismas definiciones que se han descrito en la realización anterior.

En otra realización, R^1 es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

En otra realización, el compuesto representado por la fórmula general (I) es uno cualquiera de:

- (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirrido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 7),
- (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirrido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 8),
- (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirrido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 10),

(S)-2-etilamino-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 11),
 (S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 14),
 (S)-2-etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 15),
 (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 38),
 (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 39),
 (S)-2-etilamino-6-(2-(metoximetil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 65), y
 (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-propilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 71).

En un segundo aspecto, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor diabético.

En un tercer aspecto, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

En un cuarto aspecto, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor diabético.

En un quinto aspecto, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor.

Problemas a solucionar por medio de la invención

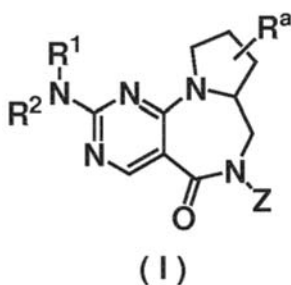
Un objeto de la presente invención es para proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil como agente terapéutico y/o preventivo para, por ejemplo, dolor (específicamente, dolor diabético, y similares).

Medios para solucionar los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (3), (5) a (13), (15) a (18), y (25) a (28).

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[Fórmula química 2]



(en la que R^a representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alcoxi inferior, R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y Z representa un grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, o un grupo heterocíclico bicíclico en el que un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituidos y un anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí).

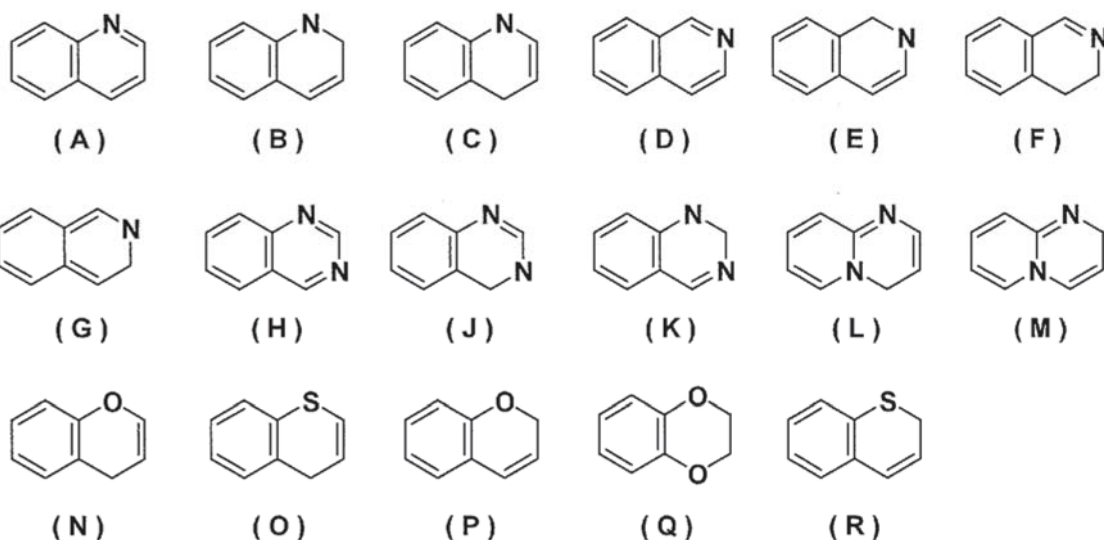
(2) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1), en el que R^a es un átomo de hidrógeno.

(3) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1) o (2), en el que Z es un grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí.

(4) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1) o (2), en el que Z es un grupo heterocíclico bicíclico en el que un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituidos y un anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí.

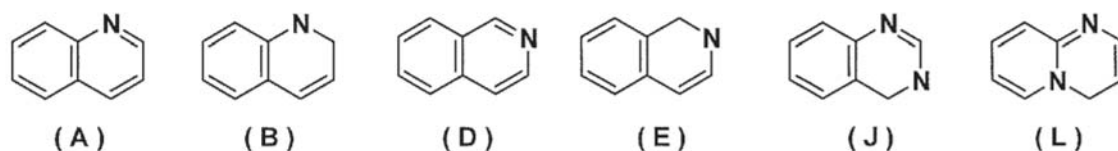
5 (5) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el resto del anillo heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí, es un anillo heterocíclico representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (A) a (Q).

[Fórmula química 3]



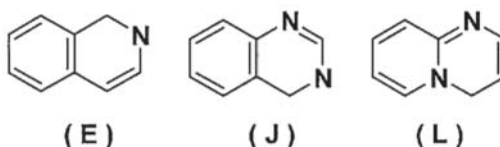
10 (6) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el resto del anillo heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí es un anillo heterocíclico representado por la siguiente fórmula (A), (B), (D), (E), (J), o (L).

[Fórmula química 4]



15 (7) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el resto del anillo heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí es un anillo heterocíclico representado por la siguiente fórmula (E), (J), o (L).

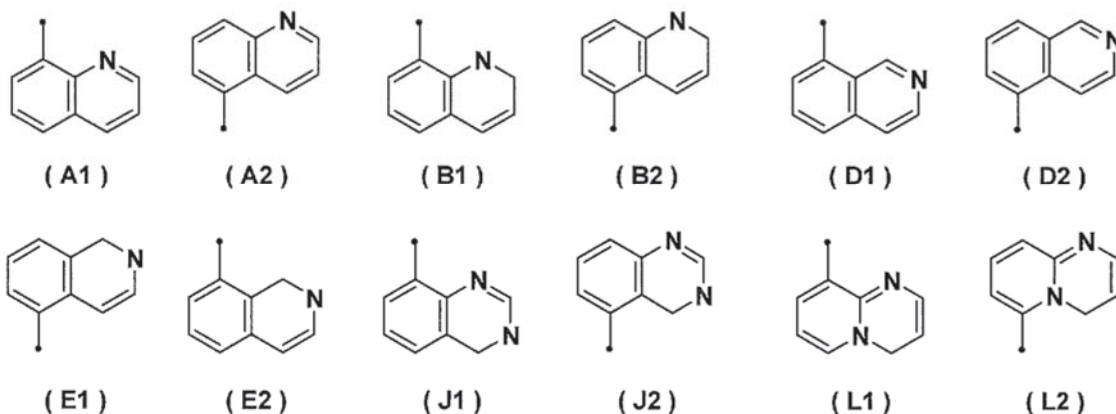
[Fórmula química 5]



20 (8) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí es un grupo representado por la siguiente fórmula (A1), (A2), (B1), (B2), (D1), (D2), (E1), (E2), (J1), (J2), (L1), o (L2).

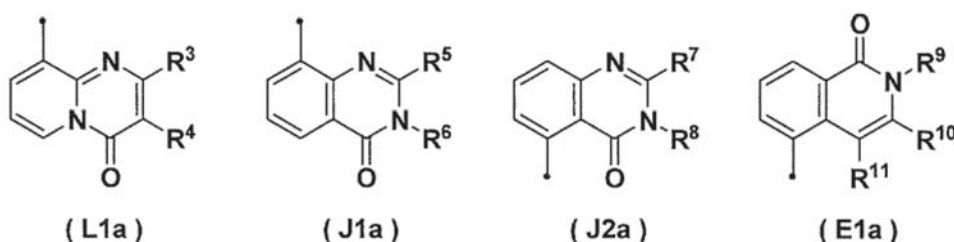
25

[Fórmula química 6]



(9) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a), (J1a), (J2a), o (E1a),

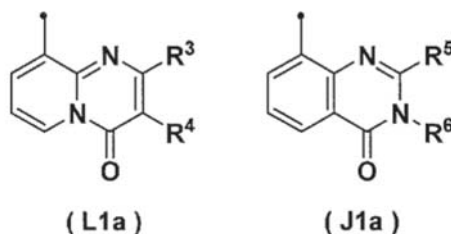
[Fórmula química 7]



(en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido).

(10) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a) o (J1a),

[Fórmula química 8]

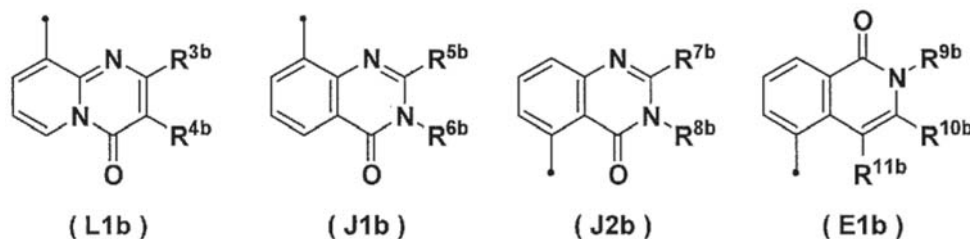


(en la que R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(11) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (10), en el que R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno; metilo; etilo; o etilo o propilo sustituido con un átomo de flúor, metoxi, o dimetilamino.

(12) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1b), (J1b), (J2b), o (E1b),

[Fórmula química 9]

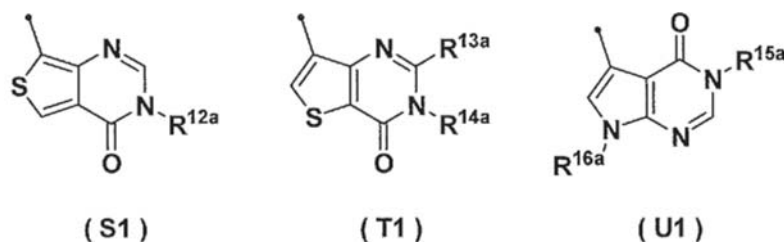


(en la que, R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo inferior).

(13) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (12), en el que R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} , R^{8b} , R^{9b} , R^{10b} , y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

(14) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1), (2), o (4), en el que Z es un grupo representado por la siguiente fórmula (S1), (T1), o (U1),

[Fórmula química 10]



(en la que, R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} , y R^{16a} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido).

(15) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (14), en el que R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

(16) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (14), en el que R^1 es alquilo inferior, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

(17) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (14), en el que R^1 es metilo o etilo, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

(18) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es uno cualquiera de:

- (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 7),
- (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 8),
- (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 10),
- (S)-2-etilamino-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 11),
- (S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 14),
- (S)-2-etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 15),
- (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 38),
- (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 39),
- (S)-2-etilamino-6-(2-(metoximetil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 65), y
- (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-propilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 71).

(19) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es uno cualquiera de:

- (S)-7-(2-(etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-3-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (compuesto 97),
 (S)-6-(3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 112), y
 (S)-2-(etilamino)-6-(3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 113).

(20) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto (1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es uno cualquiera de:

- (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 8),
 (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 10),
 (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 38),
 (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 39), y
 (S)-2-(etilamino)-6-(3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 113).

(21) Un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor diabético, que comprende, como principio activo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20).

(22) Un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, que comprende, como principio activo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20).

(23) Un método para tratar y/o prevenir el dolor diabético, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20).

(24) Un método para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20).

(25) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20) para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor diabético.

(26) El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20) para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

(27) Uso del compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor diabético.

(28) Uso del compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (20) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor.

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$, y útil como agente terapéutico y/o preventivo para, por ejemplo, dolor (específicamente, dolor diabético, y similares), y similares.

Modo para llevar a cabo la invención

A continuación, los compuestos representados por la fórmula general (I) se denominan Compuestos (I). Los compuestos que tienen los otros números de fórmula se mencionan de la misma manera.

En la definición de cada grupo de fórmula general (I), los ejemplos del alquilo inferior, y el resto alquilo inferior del alcoxi inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, más específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares.

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

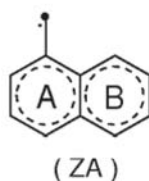
Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico monocíclico puede contener uno o más átomos de nitrógeno diferentes, uno o más átomos de oxígeno, o uno o más átomos de azufre), más específicamente, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino,

azepanilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2*H*-oxazolilo, tioxazolidinilo, 2*H*-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí incluyen un grupo heterocíclico condensado bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí, y que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, más específicamente, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidro-2*H*-cromanilo, dihidro-4*H*-cromanilo, dihidro-2*H*-tiocromanilo, dihidro-4*H*-tiocromanilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirido[1,2-*a*]pirimidinilo, dihidroquinazolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, y similares.

Se prefieren los grupos con un enlace, como se representa mediante la siguiente fórmula (ZA).

[Fórmula química 11]



(en la que el anillo A y el anillo B representan cada uno un anillo de seis miembros que consiste en átomos seleccionados de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y uno del anillo A y el anillo B contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre). Los ejemplos del resto del grupo heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico de acuerdo con la descripción en la que un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituidos y un anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí incluyen un grupo heterocíclico condensado bicíclico en el que un anillo de cinco miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y un anillo de seis miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre están condensados entre sí, más específicamente, tieno[2,3-*c*]piridilo, pirrolo[2,3-*c*]piridilo, tieno[3,4-*d*]pirimidilo, tieno[3,2-*d*]pirimidilo, tieno[3,2-*c*]piridilo, furo[3,2-*c*]piridilo, pirrolo[2,3-*d*]pirimidilo, tieno[2,3-*d*]pirimidilo, pirazolo[3,4-*c*]piridilo, pirazolo[4,3-*d*]pirimidilo, furo[2,3-*c*]piridilo, pirrolo[3,2-*c*]piridilo, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piradilo, y similares.

Los ejemplos de los sustituyente (a) del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, y el grupo heterocíclico bicíclico en el que un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituidos y un anillo heterocíclico de seis miembros opcionalmente sustituidos, están condensados entre sí, que pueden ser iguales o diferentes y en una cantidad de 1 a 3, incluyen sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxi, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con los grupos ilustrados en los siguientes sustituyentes (b) del alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, -NR^{Xb}R^{Yb} (en la que, R^{Xb} y R^{Yb} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, o aralquilocarbonilo C₇₋₁₆), alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen oxo; alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₁₀, y -NR^{Xbb}R^{Ybb} (en la que R^{Xbb} y R^{Ybb} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₈; y similares. Los ejemplos más preferidos incluyen oxo; alquilo C₁₋₁₀ que puede estar sustituido con un átomo de flúor, hidroxi, metoxi, o dimetilamino; y ciclopropilo; y similares.

Los ejemplos de los sustituyentes (b) del alquilo inferior opcionalmente sustituido, que pueden ser iguales o diferentes y en una cantidad de 1 a 3, incluyen sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, -NR^{Xy}R^{Yy} (en la que R^{Xy} y R^{Yy} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, o aralquilocarbonilo C₇₋₁₆), alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen halógeno, hidroxi, alcoxi C₁₋₁₀, -NR^{Xaa}R^{Yaa} (en la que R^{Xaa} y R^{Yaa} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C₁₋₁₀), y similares. Los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de flúor, hidroxi, metoxi, dimetilamino, y similares.

En los ejemplos anteriores de los sustituyentes, los ejemplos del alquilo C₁₋₁₀, y el resto alquilo C₁₋₁₀ del alcoxi C₁₋₁₀, el alcanilo C₂₋₁₁, el alquilsulfanilo C₁₋₁₀, el alcanilo C₂₋₁₁, el alcóxicarbonilo C₁₋₁₀, el alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, y el dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ incluyen los grupos ilustrados en los ejemplos anteriores para el alquilo inferior. Los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del cicloalquilo C₃₋₈, y el resto cicloalquilo del cicloalcoxi C₃₋₈ incluyen los grupos ilustrados en los ejemplos anteriores para el cicloalquilo.

Los ejemplos del arilo C₆₋₁₄, y el resto arilo del arilo C₆₋₁₄, el aroilo C₇₋₁₅, el aroilo C₇₋₁₅, y el ariloxicarbonilo C₆₋₁₄ incluyen fenilo, naftilo, azuleno, antrilo y similares.

Los ejemplos del resto arilo del arilo C₇₋₁₆, arilo C₇₋₁₆, y el ariloxicarbonilo C₇₋₁₆ incluyen los grupos ilustrados en los ejemplos anteriores para el arilo C₆₋₁₄, y los ejemplos del resto alquilo del mismo incluyen alquilenos C₁₋₁₀, más específicamente, los grupos formados eliminando un átomo de hidrógeno de los grupos ilustrados en los ejemplos anteriores para el alquilo inferior.

Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico monocíclico alifático de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico o tricíclico formado condensando anillos de tres a ocho miembros y que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre; y similares, más específicamente, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolidinilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-4H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-4H-tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico aromático condensado bicíclico o tricíclico formado condensando anillos de tres a ocho miembros y que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre; y similares, más específicamente, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoioxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y similares.

El halógeno se refiere a cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácidos, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen sales de ácidos inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato, metanosulfonato, y similares. Los ejemplos de las sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metales alcalinotérreos tal como sal de magnesio, sal de calcio, y similares; sales de aluminio; sales de cinc; y similares. Los ejemplos de sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, o similares. Los ejemplos de sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfina, piperidina, o similares. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

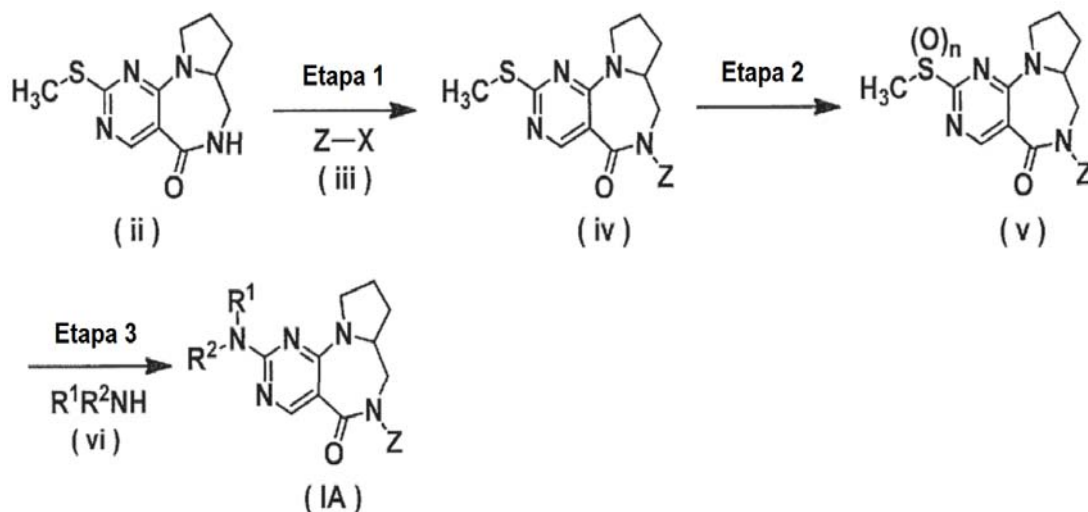
A continuación se describen los procesos de producción del Compuesto (I).

En los procesos de producción a continuación, cuando los grupos definidos experimentan cambios en las condiciones de los procesos de producción, o son inapropiados para llevar a cabo los procesos de producción, los productos deseados se pueden producir mediante el uso de un método de introducción y eliminación de grupos protectores comúnmente utilizados en la química de síntesis orgánica [por ejemplo, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición; T. W. Greene; John Wiley & Sons Inc. (1999)]. Además, el orden de las etapas de reacción en procedimientos tales como la introducción de sustituyentes puede cambiarse, si es necesario.

Proceso de producción 1

El compuesto (IA) en el que R^a del Compuesto (I) es un átomo de hidrógeno puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula química 12]



(en la que Z , R^1 , y R^2 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente, X representa un átomo de yodo, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y n representa 1 o 2).

Etapa 1

El Compuesto (iv) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (ii) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO2008/149834 con 1 a 10 equivalentes del Compuesto (iii) en un disolvente en presencia de una cantidad catalítica de 10 equivalentes de un compuesto de cobre o un compuesto de paladio a una temperatura entre la temperatura ambiente y 140 °C durante 5 minutos a 72 horas. La reacción también puede realizarse en presencia de una cantidad catalítica a 10 equivalentes de una base, o más en presencia de una cantidad catalítica a 10 equivalentes de un compuesto organofosforado.

Los ejemplos del compuesto de cobre incluyen cobre (0), yoduro de cobre (I), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), óxido de cobre (II), cloruro de cobre (I), y similares. Los ejemplos preferidos incluyen yoduro de cobre (I), acetato de cobre (II), y similares. Los ejemplos del compuesto de paladio incluyen acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II), y similares. Los ejemplos preferidos incluyen acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y similares. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, cloruro de litio, cloruro de potasio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido sódico, trietilamina, acetato de potasio, etóxido sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, fosfato de potasio, etilendiamina, glicina, *N*-metilpirrolidina, piridina y similares. Los ejemplos preferidos incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido potásico, fosfato de potasio, etilendiamina, y similares. Los ejemplos del compuesto organofosforado incluyen trifenilfosfina, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, difenilfosfinoferroceno, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), benceno, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, hexano, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen THF, 1,4-dioxano, DMF y similares.

En el presente documento, el compuesto (iii) se puede obtener como un producto disponible comercialmente, o usando métodos conocidos (por ejemplo, Jikken Kagaku Kouza 13, 5ª Edición, The Chemical Society of Japan).

Etapa 2

El Compuesto (v) se puede producir tratando el Compuesto (iv) con 1 equivalente a una gran cantidad en exceso, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de un agente de oxidación en un disolvente a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 0 °C y 50 °C, durante de 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, diisopropil éter, metanol, etanol, alcohol isopropílico, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetato de etilo, agua y similares. Estos se pueden usar solos o mezclados. Los ejemplos preferidos incluyen diclorometano y similares.

5 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA), peróxido de benzoílo, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, y similares. Los ejemplos preferidos incluyen m-CPBA, y similares.

10 Entre los Compuestos (v), los compuestos en los que n es 1 y los compuestos en los que n es 2 se obtienen, por ejemplo, ajustando el número equivalente del agente de oxidación, la temperatura de reacción y similares, y estos pueden obtenerse como una mezcla. En el caso de una mezcla, las proporciones y similares no están particularmente limitadas, y los compuestos se pueden usar directamente en la siguiente etapa, en cualquier caso.

15 Etapa 3

El Compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (v) con 1 equivalente con respecto a una gran cantidad en exceso, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes del Compuesto (vi) en un disolvente a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado, durante de 5 minutos a 72 horas.

20 Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano, DMF, DMA, N-metilpirrolidona (NMP), DMSO, benceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, acetato de etilo, y similares. Estos se pueden usar solos o mezclados. Los ejemplos preferidos incluyen THF, 1,2-dicloroetano, y similares.

25 En el presente documento, el compuesto (vi) puede obtenerse como, por ejemplo, un producto disponible en el mercado, y similares.

30 Proceso de producción 2

El compuesto (IB) en el que R^a del Compuesto (I) es halógeno, hidroxilo, o alcoxi inferior puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en Ejemplos 115 a 120.

35 La transformación de los grupos funcionales contenidos en Z del Compuesto (I) se puede realizar utilizando métodos conocidos [por ejemplo, los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations, 2^a edición, R. C. Larock, Vch Verlagsgesellschaft MbH (1999), y similares] o métodos modificados de los mismos.

40 Los intermedios y los compuestos diana en cada proceso de producción anterior se pueden aislar y purificar sometiendo a diversos métodos de separación y purificación comúnmente utilizados en la química de síntesis orgánica, incluyendo, por ejemplo, filtración, extracción, lavados, secado, concentración, recristalización, diversas técnicas de cromatografía, y similares. Los intermedios se pueden usar en la siguiente reacción sin purificarse.

45 El Compuesto (I) puede existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, y tautómeros, y similares. Todos los isómeros posibles, incluidos los anteriores y las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

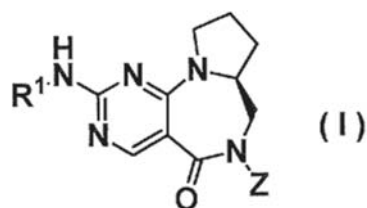
50 Para obtener una sal del Compuesto (I), cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, se puede purificar tal como está. Además, cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma libre, el Compuesto (I) se puede disolver o suspender en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido o una base para formar una sal. Después, la sal resultante puede aislarse y purificarse.

El Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden existir en forma de aductos con agua o diversos disolventes. Dichos aductos también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

55 Los ejemplos específicos del Compuesto (I) obtenido en la presente invención se presentan como los compuestos 1-89 y 115-120 en las Tablas 1 a 11 a continuación. Cabe señalar que los compuestos de la presente invención no se limitan a lo siguiente.

[Tabla 1]

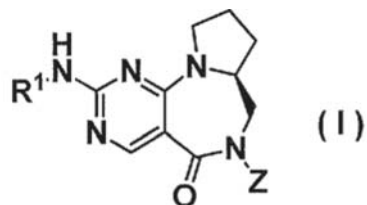
Tabla 1



| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 1 | 1 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 2 | 2 | CH ₃ - | |
| 3 | 3 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 4 | 4 | CH ₃ - | |
| 5 | 5 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 6 | 6 | CH ₃ - | |
| 7 | 7 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 8 | 8 | CH ₃ - | |
| 9 | 9 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 10 | 10 | CH ₃ - | |

[Tabla 2]

Tabla 2

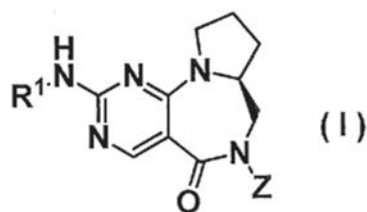


| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 11 | 11 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 12 | 12 | CH ₃ - | |

| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 13 | 13 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 14 | 14 | CH ₃ - | |
| 15 | 15 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 16 | 16 | CH ₃ - | |
| 17 | 17 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 18 | 18 | CH ₃ - | |

[Tabla 3]

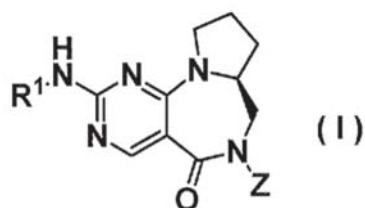
Tabla 3



| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 19 | 19 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 20 | 20 | CH ₃ - | |
| 21 | 21 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 22 | 22 | CH ₃ - | |
| 23 | 23 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 24 | 24 | CH ₃ - | |
| 25 | 25 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 26 | 26 | CH ₃ - | |

[Tabla 4]

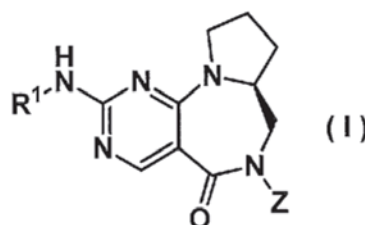
Tabla 4



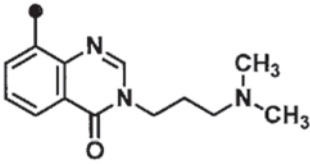
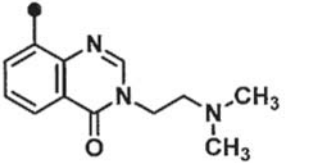
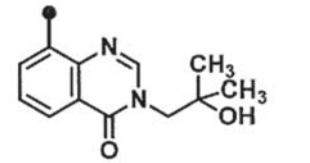

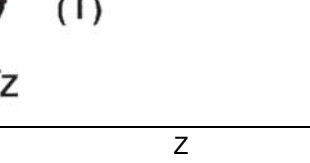
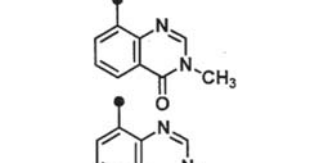
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 27 | 27 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 28 | 28 | CH ₃ - | |
| 29 | 29 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 30 | 30 | CH ₃ - | |
| 31 | 31 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 32 | 32 | CH ₃ - | |

[Tabla 5]

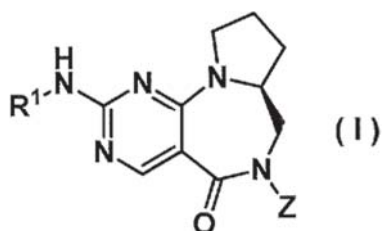
Tabla 5

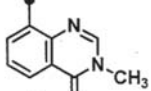
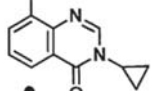
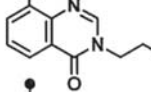
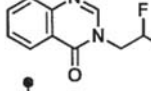
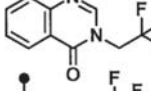
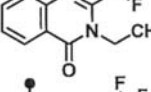
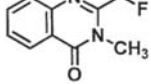




| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 33 | 33 | H- | |
| 34 | 34 | CH ₃ - | |
| 35 | 35 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 36 | 36 | CH ₃ - | |
| 37 | 37 | CH ₃ CH ₂ - | |

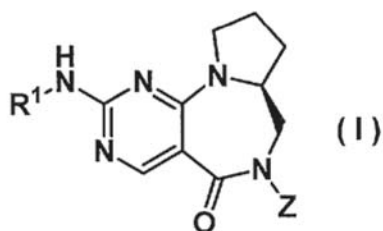
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|--|
| 38 | 38 | CH ₃ - |  |
| 39 | 39 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 40 | 40 | CH ₃ - |  |
| 41 | 41 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 42 | 42 | CH ₃ - |  |
| 43 | 43 | CH ₃ CH ₂ - |  |

[Tabla 6]



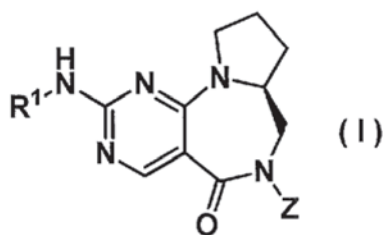
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|--|
| 44 | 44 | H- |  |
| 45 | 45 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 46 | 46 | CH ₃ - |  |
| 47 | 47 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 48 | 48 | CH ₃ - |  |
| 49 | 49 | H- |  |
| 50 | 50 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 51 | 51 | CH ₃ - |  |
| 52 | 52 | CH ₃ CH ₂ - |  |
| 53 | 53 | CH ₃ - | |
| 54 | 54 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 55 | 55 | CH ₃ - | |
| 56 | 56 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 57 | 57 | CH ₃ - | |
| 58 | 58 | H- | |

[Tabla 7]



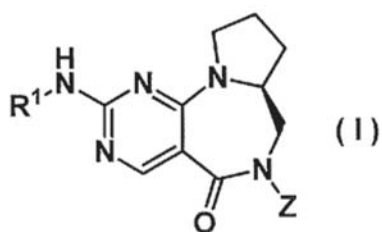
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|---|---|
| 59 | 59 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 60 | 60 | CH ₃ - | |
| 61 | 61 | CH ₃ - | |
| 62 | 62 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 63 | 63 | CH ₃ - | |
| 64 | 64 | H- | |
| 65 | 65 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 66 | 66 | CH ₃ - | |
| 67 | 67 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 68 | 68 | CH ₃ - | |
| 69 | 69 | FCH ₂ CH ₂ - | |
| 70 | 70 | F ₂ CHCH ₂ - | |
| 71 | 71 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ - | |

[Tabla 8]



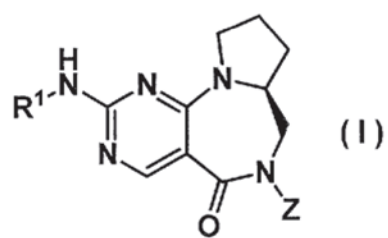
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|---|---|
| 72 | 72 | FCH ₂ CH ₂ - | |
| 73 | 73 | F ₂ CHCH ₂ - | |
| 74 | 74 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ - | |
| 75 | 75 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 76 | 76 | CH ₃ - | |
| 77 | 77 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 78 | 78 | CH ₃ - | |
| 79 | 79 | H- | |
| 80 | 80 | H- | |
| 81 | 81 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 82 | 82 | CH ₃ - | |
| 83 | 83 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 84 | 84 | CH ₃ - | |
| | | | |
| | | | |

[Tabla 9]



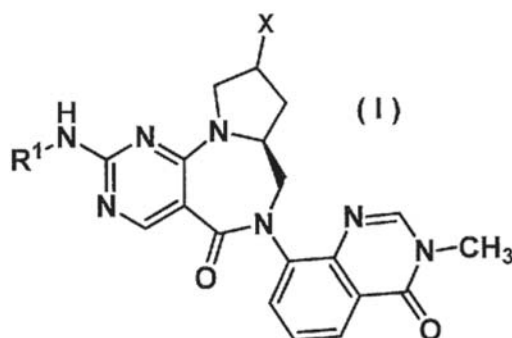
| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 85 | 85 | H- | |
| 86 | 86 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 87 | 87 | CH ₃ - | |
| 88 | 88 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 89 | 89 | CH ₃ - | |
| 90 | 90 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 91 | 91 | CH ₃ - | |
| 92 | 92 | H- | |
| 93 | 93 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 94 | 94 | CH ₃ - | |
| 95 | 95 | H- | |
| 96 | 96 | CH ₃ - | |
| 97 | 97 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 98 | 98 | CH ₃ - | |
| 99 | 99 | CH ₃ CH ₂ - | |

[Tabla 10]



| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | Z |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 100 | 100 | CH ₃ - | |
| 101 | 101 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 102 | 102 | CH ₃ - | |
| 103 | 103 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 104 | 104 | CH ₃ - | |
| 105 | 105 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 106 | 106 | CH ₃ - | |
| 107 | 107 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 108 | 108 | H- | |
| 109 | 109 | CH ₃ - | |
| 110 | 110 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 111 | 111 | H- | |
| 112 | 112 | CH ₃ - | |
| 113 | 113 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 114 | 114 | CH ₃ - | |

[Tabla 11]



| Ejemplo N.º | Compuesto N.º | R ¹ | X |
|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| 115 | 115 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 116 | 116 | CH ₃ - | |
| 117 | 117 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 118 | 118 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 119 | 119 | CH ₃ CH ₂ - | |
| 120 | 120 | CH ₃ CH ₂ - | |

A continuación, los efectos farmacológicos de los compuestos representativos (I) se describen a continuación en detalle usando los Ejemplos de ensayo.

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

El experimento se realizó de acuerdo con los métodos descritos en European Journal of Pharmacology, 1993, 244, pág. 293-301, usando el informe de Woodruff GN et al. como referencia (Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, pág. 5768-5776).

(1) Preparación de la fracción de membrana de la corteza cerebral de rata

Se compró una rata SD macho a la edad de 6 semanas y se mantuvo durante al menos 7 días antes del experimento. Se retiró la corteza cerebral y se lavó suavemente con tampón A de Tris-sacarosa (que contenía 0,32 mol/l de sacarosa, 5 mmol/l de tris-acetato, 1 mmol/l de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), 1 mmol/l de ácido etilenglicol tetraacético (EGTA), y un comprimido de cóctel inhibidor de proteasas, pH 7,4). La corteza cerebral se colocó en tampón A de Tris-sacarosa y se homogeneizó en 15 movimientos (250 rpm) utilizando un homogeneizador de teflon para obtener un extracto en bruto. El extracto en bruto se centrifugó a 4 °C durante 10 minutos a 2.000 rpm, y se recogió el sobrenadante. Después de añadir el tampón A de Tris-sacarosa al precipitado resultante, se realizaron los mismos procedimientos de homogeneización y centrifugación que anteriormente, y el sobrenadante resultante se mezcló con el sobrenadante obtenido previamente para obtener un sobrenadante recolectado total. El sobrenadante total recogido se centrifugó a 4 °C durante 30 minutos a 20.000 rpm, y se eliminó el sobrenadante (fracción citosólica). Se añadió tampón de tris-acetato A (que contenía 5 mmol/l de tris-acetato, 1 mmol/l de EDTA, 1 mmol/l de EGTA, y un comprimido de cóctel inhibidor de proteasa, pH 8,0) al precipitado restante (fracción de membrana celular), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El extracto agitado se centrifugó a 4 °C durante 30 minutos a 26.500 rpm, y se añadió tampón de Tris-sacarosa B (que contenía 1,2 mol/l de sacarosa, 5 mmol/l de tris-acetato, pH 7,4) al precipitado resultante. La mezcla se dispensó en tubos de centrifuga en porciones de 15 ml, y 9 ml de tampón de Tris-sacarosa C (que contenía 0,9 mol/l de sacarosa, 5 mmol/l de tris-acetato, pH 7,4) se colocaron suavemente sobre la mezcla en cada tubo de centrifuga sin alterar la interfaz. Los tubos de centrifugación se centrifugaron a 4 °C durante 90 minutos a 43.000 rpm, y la fracción de membrana en la interfaz del tampón de Tris-sacarosa B y el tampón de Tris-sacarosa C se recogió con una pipeta Pasteur. Después de añadir el tampón de Tris-acetato B (5 mmol/l de tris-acetato, pH 7,4) a la fracción de membrana recolectada, la mezcla se centrifugó a 4 °C durante 20 minutos a 26.500 rpm. El precipitado resultante se resuspendió en tampón de Tris-acetato B para obtener

una fracción de membrana de la corteza cerebral, y la fracción de membrana de la corteza cerebral se almacenó a -80 °C hasta su uso en el experimento de unión. Para el experimento de unión, la suspensión almacenada se centrifugó a 4 °C durante 30 minutos a 32,000 rpm, y el tampón de unión [una solución 10 mmol/l de ácido 4-(2-hidroxietilo)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % p/v ajustada a pH 7,4 con hidróxido de sodio] para el experimento de unión, se añadió al precipitado obtenido, y se resuspendió con una jeringa equipada con una aguja de inyección para ajustarla a la concentración deseada.

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

Un compuesto de ensayo (20 µl) diluido hasta 5 veces de la concentración final con tampón de unión, [³H]-gabapentina diluida a 100 nmol/l con tampón de unión [20 µl (concentración final 20 nmol/l)], y la fracción de membrana de la corteza cerebral de rata (60 µl; 12 µg de fracción de membrana) obtenida en el punto (1) anterior se añadieron a cada pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Después de mezclarse suficientemente, se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, la muestra de reacción se filtró por succión utilizando una placa de filtro con 50 µl/pocillo de polietilenimina al 0,3% vol. añadida, y un recolector de células. El filtro se lavó luego con tampón de lavado enfriado con hielo (100 mmol/l de NaCl, BSA al 0,1 % p/v). Después de lavarse, la placa del filtro se secó y se añadió un cóctel de centelleo (MicroScint-20, adquirido en PerkinElmer) (50 µl/pocillo), y se midió la radioactividad en el filtro. La radioactividad obtenida en ausencia del compuesto de ensayo se midió como la cantidad de unión total, y la radioactividad obtenida mediante la adición de una gabapentina sin marcar (concentración final de 100 µmol/l) como compuesto de ensayo se midió como una cantidad de unión no específica. La actividad inhibitoria de unión del compuesto de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación, utilizando la radioactividad en presencia del compuesto de prueba como la cantidad de unión después de la adición del compuesto de ensayo.

[Ecuación 1]

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \frac{(\text{Cantidad de unión total}) - (\text{Cantidad de unión después de la adición del compuesto de ensayo})}{(\text{Cantidad de unión total}) - (\text{Cantidad de unión no específica})} \times 100$$

Los compuestos 1 a 19, los compuestos 21 a 23, los compuestos 25 a 39, los compuestos 44 a 69, los compuestos 71 a 81, el compuesto 83, el compuesto 85, el compuesto 90, el compuesto 91, el compuesto 93, los compuestos 96 a 113, el compuesto 115, el compuesto 117, y el compuesto 118 mostraron una actividad inhibitoria del 50% o superior a una concentración de 0,1 µmol/l. Los valores de CI_{50} de estos compuestos se calcularon usando un método ordinario.

Los resultados para algunos de los compuestos se presentan en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Tabla 12

| Compuesto N.º | Actividad de unión del receptor $\alpha_2\delta$ (CI_{50}) |
|---------------|--|
| 3 | 5,2 nmol/l |
| 7 | 2,7 nmol |
| 8 | 4,7 nmol |
| 10 | 2,6 nmol |
| 11 | 2,6 nmol |
| 14 | 4,0 nmol |
| 15 | 3,9 nmol |
| 17 | 5,0 nmol |
| 38 | 1,2 nmol |
| 39 | 0,7 nmol |
| 59 | 4,8 nmol |
| 65 | 3,8 nmol |
| 68 | 4,1 nmol |
| 71 | 3,0 nmol |
| 97 | 3,0 nmol |
| 112 | 3,6 nmol |
| 113 | 2,6 nmol |

La prueba anterior confirmó que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tenían una alta afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$. Por lo tanto, se espera que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, sea útil como agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades tal como dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, dolor relacionado con el VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor postoperatorio, dolor después de la extracción de dientes, dolor musculoesquelético crónico, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor menstrual, y similares), migraña, prurito, síntomas del tracto urinario inferior, síndrome del intestino irritable, epilepsia, síndrome de las piernas inquietas, sofocos, trastorno del estado de ánimo, trastorno del sueño, y similares.

Ejemplo de ensayo 2: Efecto de alivio del dolor de los compuestos en el modelo de dolor diabético inducido por estreptozotocina

Las ratas administradas con estreptozotocina (STZ) se usan ampliamente como un modelo de diabetes dependiente de insulina. En este modelo, se observan umbrales de dolor disminuidos en respuesta a la estimulación mecánica como se observa en pacientes con neuropatía diabética [British Journal of Pharmacology, 1997, Vol. 122, pág. 1478-1482].

(1) Preparación del modelo de diabetes inducida por STZ

Se preparó una solución de STZ como una solución de 30 mg/ml al disolverse en una solución acuosa de ácido cítrico de 0,05 mol/l (pH 4 a 4,5). La solución de STZ (30 mg/ml) se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 2 ml/kg a ratas (60 mg/kg). Se obtuvieron ratas que mostraban niveles de glucosa en sangre de 250 mg/dl o más altos después de 1 semana desde la administración de STZ como ratas diabéticas.

(2) Medición del efecto de alivio del dolor

La evaluación del dolor se realizó con los filamentos de von Frey [nombre del producto: Touch Test Sensory Evaluator, Modelo número: Modelo 58011, Muromachi Kikai Co., Ltd.], y los resultados se calcularon como umbrales de dolor. Específicamente, las ratas diabéticas anteriores se estimularon por la presión aplicada en la parte inferior de las patas con filamentos de von Frey de fuerzas de estímulo variables, y se determinó la fuerza de estímulo a la que los ratones retiraron sus patas. A partir del resultado, se calculó un umbral de dolor del 50% (umbral de retirada de la pata) (g) usando el método de ascendente y descendente de Dixon [Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 1980, Vol. 20, pág. 441-462].

Se usaron ratas con un umbral de dolor del 50% de menos de 4 g para la evaluación de los compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo se suspendieron cada uno en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% y se administraron por vía oral en un volumen de 5 ml/kg. Después de 1 hora, el umbral del dolor se midió utilizando filamentos de von Frey. La tasa de alivio del dolor del compuesto de ensayo se calculó utilizando la siguiente ecuación.

[Ecuación 2]

$$\text{Tasa de alivio (\%)} = 100 \times \frac{\left(\begin{array}{c} \text{Umbral del 50\% después de la} \\ \text{administración del compuesto de} \\ \text{ensayo} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{Umbral del 50\%} \\ \text{después de la} \\ \text{administración de} \\ \text{disolvente} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} \text{Umbral del 50\% de rata normal} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{Umbral del 50\%} \\ \text{después de la} \\ \text{administración de} \\ \text{disolvente} \end{array} \right)}$$

Los resultados de ensayo se presentan en la Tabla 13. El Compuesto 8 y el Compuesto 10 mostraron una buena tasa de inhibición, y se confirmó la utilidad de estos compuestos como agentes terapéuticos y/o preventivos para el dolor diabético. Concretamente, se sugirió que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra buenos efectos terapéuticos y/o preventivos sobre el dolor diabético.

[Tabla 13]

Tabla 13 Efecto de alivio en el modelo de dolor diabético inducido por estreptozotocina

| Compuesto de ensayo (dosis) | Tasa de alivio |
|-----------------------------|----------------|
| Compuesto 8 (1 mg/kg) | 85% |
| Compuesto 10 (1 mg/kg) | 91 % |
| Compuesto 1-146 (1 mg/kg) | 6 % |

A partir del ensayo anterior, el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se consideró útil particularmente como un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor diabético.

El Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, también tenía buenas propiedades farmacocinéticas.

Además, la administración del Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal no afectó a su movimiento coordinado, el tiempo de sueño, y similares. Por lo tanto, se consideró que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tenía pocos efectos secundarios, y era útil como un buen principio activo de agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades tal como el dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, dolor relacionado con el VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor postoperatorio, dolor después de la extracción de dientes, dolor musculoesquelético crónico, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor menstrual, y similares), y similares.

Una formulación farmacéutica relacionada con la presente invención puede contener el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un principio activo solo o como una mezcla con cualquier otro principio activo para el tratamiento. Además, estas formulaciones farmacéuticas se producen mezclando el principio activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes, excipientes y similares), y luego sometiendo la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de farmacia.

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

Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen un comprimido, una inyección y similares.

Las formas de dosificación adecuadas para la administración oral, por ejemplo, tales como comprimidos, pueden producirse usando excipientes tales como lactosa, disgregantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa y similares.

Las formas de dosificación adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, tales como inyecciones, pueden producirse usando un diluyente o un disolvente, tal como una solución salina, una solución de glucosa, o una mezcla de salmuera y una solución de glucosa, y similares.

Las dosis y las frecuencias de administración del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden variar dependiendo de la forma de dosificación, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza o gravedad del síntoma a tratar, y similares. En la administración oral, en general, se administra una dosis de 0,01 mg a 1.000 mg, preferiblemente, de 0,05 a 100 mg, a un paciente adulto una o varias veces al día. En la administración parenteral, tal como la administración intravenosa, se administra una dosis de 0,001 mg a 1.000 mg, preferiblemente, de 0,01 a 100 mg, a un paciente adulto una o varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían según las diversas condiciones descritas anteriormente.

La presente invención se describe a continuación con mayor detalle utilizando Ejemplos de referencia y Ejemplos. Debe observarse que el alcance de la invención no está limitado por los siguientes Ejemplos.

Se ha de apreciar que los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN) utilizados en los Ejemplos de referencia y los Ejemplos se midieron a 270 MHz o 300 MHz, y los protones intercambiables pueden no observarse claramente dependiendo del compuesto y las condiciones de medición. La notación común se utiliza para representar la multiplicidad de la señal. El símbolo δ representa una señal aparentemente amplia. Se usó ChemBioDraw Ultra ver. 11.0.1 para la nomenclatura de los compuestos.

Ejemplo de referencia 1

9-Bromo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Compuesto a)

Se disolvió 2-amino-3-bromopiridina disponible en el mercado (2,00 g, 11,6 mmol) en etanol (100 ml), y se añadieron ácido de Meldrum (1,83 g, 12,7 mmol) y ortoformiato de trimetilo (1,26 ml, 11,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se evaporó metanol a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cristalizó en etanol, y se recogió por filtración para dar 5-[(3-bromopiridin-2-ilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (0,890 g, 23%).

Se disolvió 5-[(3-bromopiridin-2-ilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (860 mg, 2,63 mmol) en difenil éter (12 ml) y la mezcla se agitó a 260 °C durante 15 minutos usando un calentador de manto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió hexano. Después, los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el Compuesto a (420 mg, 71%).

ESI-MS: m/z 225, 227 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,3$, 7,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 1,5$, 7,3 Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 9,09 (dd, $J = 1,5$, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 2

9-Bromo-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Compuesto b)

- 5 Se añadieron ácido polifosfórico (50,0 g) y acetoacetato de etilo (2,64 ml, 20,8 mmol) a 2-amino-3-bromopiridina disponible en el mercado (3,00 g, 17,3 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa de 4,0 mol/l de hidróxido sódico. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron durante una noche a presión reducida para dar el Compuesto b (2,94 g, 71%).
- 10 ESI-MS: *m/z* 239, 241 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,53 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 9,01 (dd, *J* = 1,3, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 3

- 15 9-Bromo-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Compuesto c)

Se añadieron ácido polifosfórico (35,0 g) y propionilacetato de etilo (2,14 ml, 15,0 mmol) a 2-amino-3-bromopiridina disponible en el mercado (2,00 g, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con una solución acuosa de 4,0 mol/l de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto c (2,02 g, 69%).

20 ESI-MS: *m/z* 253, 255 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,78 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,99 (dd, *J* = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

- 25 Ejemplo de referencia 4

9-Bromo-2,3-dimetil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Compuesto d)

- 30 Se añadió 2-amino-3-bromopiridina disponible en el mercado (24,0 g, 139 mmol) a ácido polifosfórico (75,0 ml) calentado a 100 °C, y se añadió 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (29,4 ml, 208 mmol) en tres porciones separadas. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con una solución acuosa de 6,0 mol de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se suspendió de nuevo en éter diisopropílico para dar el Compuesto d (27,1 g, 77%).
- 35 ESI-MS: *m/z* 253, 255 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 6,90 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,98 (dd, *J* = 1,3, 7,3 Hz, 1H).

- 40 Ejemplo de referencia 5

8-Bromo-3-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto e)

- 45 Se disolvió 7-bromoisatrina disponible en el mercado (18,0 g, 79,6 mmol) en una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico (400 ml), y se añadió por goteo peróxido de hidrógeno al 30%-agua (22,5 ml, 199 mmol) a 50 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se neutralizó con 2,0 mol/l de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron durante una noche a presión reducida para dar ácido 2-amino-3-bromobenzoico (16,9 g, 98%).
- 50 Se suspendió ácido 2-amino-3-bromobenzoico (16,9 g, 78,0 mmol) en THF (170 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (19,0 g, 117 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (78,0 ml, 156 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido sódico, una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-bromo-*N*-metilbenzamida (18,4 g, rendimiento cuantitativo).
- 55 Se disolvió 2-amino-3-bromo-*N*-metilbenzamida (18,4 g, 78,0 mol) en NMP (180 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (38,4 ml, 351 mmol) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (10,0 ml, 39,0 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió de nuevo en éter diisopropílico para dar el Compuesto e (16,0 g, 86%).
- 60
- 65

ESI-MS: m/z 239, 241 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 3,62 (s, 3H), 7,37 (dd, $J = 7,9, 8,1$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 6

8-Bromo-2,3-dimetil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto f)

Se disolvió ácido 2-amino-3-bromobenzoico (850 mg, 3,93 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en anhídrido acético (3,7 ml, 39,3 mmol), y la solución se agitó a 100 °C durante 1,25 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para dar 8-bromo-2-metil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,944 g, rendimiento cuantitativo).

Se disolvió 8-bromo-2-metil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,944 g, 3,93 mmol) en THF (20 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (19,7 ml, 39,3 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto f (0,661 g, 66%).

ESI-MS: m/z 253, 255 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,67 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7

8-Bromo-3-etil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto g)

Se disolvió ácido 2-amino-3-bromobenzoico (800 mg, 3,70 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en THF (40 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (901 mg, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (3,70 ml, 7,41 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido sódico, una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-bromo-*N*-etilbenzamida (883 mg, 98%).

Se disolvió 2-amino-3-bromo-*N*-etilbenzamida (883 mg, 3,63 mol) en NMP (12 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (4,0 ml) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0,80 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. El producto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto g (803 mg, 87%).

ESI-MS: m/z 253, 255 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 4,10 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8

5-Bromo-3-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto h)

Se disolvió 4-bromoisatina disponible en el mercado (2,50 g, 11,1 mmol) en una solución acuosa 1,5 mol/l de hidróxido sódico (20 ml), y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno agua al 33% (1 ml) a 55 °C. Después de agitarse a 55 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con 2,0 mol/l de ácido clorhídrico, y se purificó con resina HP-20 para dar ácido 2-amino-6-bromobenzoico (1,60 g, 67%).

Se disolvió ácido 2-amino-6-bromobenzoico (1,60 g, 7,41 mmol) en DMF (40 ml), y se añadieron clorhidrato de metilamina (1,50 g, 22,2 mmol), trietilamina (3,10 ml, 22,2 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidahidrocloruro (2,84 g, 14,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazolhidrato (2,27 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo, y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 2-amino-6-bromo-*N*-metilbenzamida (0,781 g, 46%).

Se disolvió 2-amino-6-bromo-*N*-metilbenzamida (0,780 g, 3,41 mmol) en NMP (12 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (4,0 ml) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0,80 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para dar el Compuesto h (0,490 g, 60%).

ESI-MS: m/z 239, 241 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,54 (s, 3H), 7,48 (dd, $J = 7,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 9

5-Bromo-2-metilisquinolin-1-ona (Compuesto j)

Se disolvió 5-bromoisoquinolina disponible en el mercado (1,09 g, 5,24 mmol) en diclorometano (20 ml), y se añadió m-CPBA (2,09 g, 7,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en anhídrido acético (18 ml), y se agitó durante 3 horas con calor y reflujo. Se añadió una solución acuosa 2,0 mol/l de hidróxido sódico (36 ml) al residuo obtenida concentrando la mezcla de reacción a presión reducida, y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo. Después de la extracción de la mezcla de reacción con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMF (26 ml), y se añadieron carbonato potásico (2,89 g, 20,9 mmol) y yoduro de metilo (0,978 ml, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto j (0,355 g, 4 etapas al 28%).

ESI-MS: m/z 238, 240 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,61 (s, 3H), 6,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 10

8-Bromo-2-metilisquinolin-1(2*H*)-ona (Compuesto k)

El compuesto k (297 mg, 48%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9, usando 8-bromoisoquinolina disponible en el mercado (547 mg, 2,63 mmol) en lugar de 5-bromoisoquinolina.

ESI-MS: m/z 239 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,57 (s, 3H), 6,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 11

5-Bromo-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona (Compuesto m)

El compuesto m (252 mg, 44%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9, usando 5-bromoquinolina disponible en el mercado (500 mg, 2,40 mmol) en lugar de 5-bromoisoquinolina.

ESI-MS: m/z 239 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,62 (s, 3H), 6,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,41 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 12

(*S*)-9-Metilamino-5-(1-metilindolin-2,3-dion-4-il)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-5,8,10,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-ona (Compuesto 1-146)

El compuesto 1-146 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 146 del documento WO2008/149834.

Ejemplo de referencia 13

8-Bromo-3-(2-metoxietil)quinazolin-4(3*H*)-ona (Compuesto aa)

Se añadieron THF (28 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (976 mg, 6,02 mmol) a ácido 2-amino-3-bromobenzoico (1 g, 4,63 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5. La mezcla se agitó durante 30 minutos a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadir 2-metoxietilamina (0,805 ml, 9,26 mmol), la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-bromo-*N*-(2-metoxietil)benzamida (1,22 g, 96%).

Se disolvió 2-amino-3-bromo-*N*-(2-metoxietil)benzamida (1,22 g, 4,47 mmol) anterior en NMP (12 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (2,47 ml, 22,3 mmol) y una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (0,588 ml, 2,23 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en heptano/tolueno para dar el Compuesto aa (1,11 g, 88%).

ESI-MS: m/z 283 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,28 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 7,8$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 14

8-Bromo-3-(3-metoxipropil)quinazolin-4(3*H*)-ona (Compuesto ab)

El compuesto ab se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando 3-metoxipropilamina.

ESI-MS: m/z 297 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,28 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,07 (tt, $J = 5,9, 5,9$ Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 15

8-Bromo-3-(3-(dimetilamino)propil)quinazolin-4(3*H*)-ona (Compuesto ac)

El compuesto ac se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. ESI-MS: m/z 310 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 7,9$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,00-1,89 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 16

8-Bromo-3-(2-(dimetilamino)etil)quinazolin-4(3*H*)-ona (Compuesto ad)

El compuesto ad se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando *N,N*-dimetiletilendiamina. ESI-MS: m/z 296 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,27 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 17

8-Bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)quinazolin-4(3*H*)-ona (Compuesto ae)

El compuesto ae se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

ESI-MS: m/z 297 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 18

8-Bromo-3-ciclopropil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto af)

El compuesto af se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando ciclopropilamina. ESI-MS: m/z 265, 267 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,93 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 19

8-Bromo-3-(2-fluoroetil)-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto ag)

El compuesto ag se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando clorhidrato de 2-fluoroetilamina.

ESI-MS: m/z 271.273 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,33 (dt, $J = 3,9, 27,3$ Hz, 2H), 4,74 (dt, $J = 3,9, 46,8$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 20

8-Bromo-3-(2,2-difluoroetil)-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto ah)

El compuesto ah se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando 2,2-difluoroetilamina. ESI-MS: m/z 289, 291 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,35 (dt, $J = 4,4, 13,6$ Hz, 2H), 6,14 (dt, $J = 4,0, 55,7$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,7, 8,1$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 21

8-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto ai)

El compuesto ai se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13, usando 2,2,2-trifluoroetilamina. ESI-MS: m/z 307, 309 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,69 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H).

5 Ejemplo de referencia 22

8-Bromo-3-etil-2-trifluorometil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto aj)

10 Se disolvió ácido 2-amino-3-bromobenzoico (1,00 g, 4,63 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en acetonitrilo (15 ml), y se añadió piridina (1,872 ml, 23,1 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió ácido trifluoroacético anhidro (1,96 ml, 13,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar 8-bromo-2-trifluorometil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,93 g, 68%).

15 Se disolvió 8-Bromo-2-trifluorometil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,80 g, 2,72 mmol) en THF (18 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (6,80 ml, 13,6 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto aj (0,763 g, 87%).

20 ESI-MS: m/z 321.323 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 4,26 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 23

25 8-Bromo-3-metil-2-trifluorometil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto ak)

30 Se disolvió 8-bromo-2-trifluorometil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,50 g, 1,70 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 22 en THF (11 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (4,25 ml, 8,50 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto ak (0,465 g, 89%).

ESI-MS: m/z 307, 309 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,74 (s, 3H), 7,47 (dd, J = 7,7, 8,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H).

35 Ejemplo de referencia 24

8-Bromo-3-(2-fluoroetil)-2-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto al)

40 Se disolvió 8-bromo-2-metil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,477 g, 1,99 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 6 en THF (13 ml), y se añadieron clorhidrato de 2-fluoroetilamina (0,989 g, 9,94 mmol) y trietilamina (1,94 ml, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto al (0,201 g, 36%).

45 ESI-MS: m/z 285, 287 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,75 (s, 3H), 4,44 (dt, J = 4,9, 25,4 Hz, 2H), 4,77 (dt, J = 4,9, 47,8 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 25

50 8-Bromo-3-(2,2-difluoroetil)-2-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto am)

Se disolvió 8-bromo-2-metil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,500 g, 2,08 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 6 en THF (14 ml), y se añadió 2,2-difluoroetilamina (0,600 g, 8,51 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto am (0,157 g, 25%).

55 ESI-MS: m/z 303, 305 [M + H]⁺.

Ejemplo de referencia 26

60 8-Bromo-3-(2-(*tert*-butildimetilsiloxi)etil)-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto an)

60 Se disolvió ácido 2-amino-3-bromobenzoico (1,50 g, 6,94 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en THF (69 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,35 g, 8,33 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió 2-aminoetanol (1,26 ml, 20,8 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.

65 El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido sódico, una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-bromo-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (1,59 g, 88%).

Se disolvió 2-amino-3-bromo-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (1,83 g, 7,06 mmol) en NMP (23,5 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (7,7 ml) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (8,8 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después, la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para dar 8-bromo-3-(2-hidroxietil)-3*H*-quinazolin-4-ona (1,90 g, cuantitativo). ESI-MS: *m/z* 269, 271 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,50 (s a, 1H), 4,00 (dt, J = 4,8, 4,8 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H).

Posteriormente, se disolvió 8-bromo-3-(2-hidroxietil)-3*H*-quinazolin-4-ona (2,10 g, 7,80 mmol) en DMF (78 ml) y se enfrió to 0 °C. Después de añadir *tert*-butilclorodimetilsilano (2,35 g, 15,6 mmol) e imidazol (2,13 g, 31,2 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el Compuesto an (2,29 g, cuantitativo). ESI-MS: *m/z* 383, 385 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,02 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 3,97 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 27

8-Bromo-2-metoximetil-3-metil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto ao)

Se añadieron piridina (0,883 ml, 10,9 mmol) y 2-metoxiacetilcloruro (0,438 ml, 4,80 mmol) a 2-amino-3-bromo-*N*-metilbenzamida (0,500 g, 2,18 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 5, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de acidificar la mezcla de reacción mediante la adición de 2 mol/l de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 12/1) para dar 3-bromo-2-(2-metoxiacetamido)-*N*-metilbenzamida (0,380 g, 58%).

Se disolvió 3-bromo-2-(2-metoxiacetamido)-*N*-metilbenzamida (0,380 g, 1,26 mmol) en ácido acético (30 ml), y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto ao (0,283 g, 79%). ESI-MS: *m/z* 283, 285 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,50 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 28

8-Bromo-3-metil-3*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ona (Compuesto ap)

Se suspendió ácido 4-aminonicotínico (5,0 g, 36,2 mmol) en ácido acético (90 ml), y se añadió una solución de bromo (3,73 ml, 72,4 mmol) en ácido acético (27 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y el sólido se recogió por filtración, y se secó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en formamida (20 ml), y la solución se agitó a 180 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió de nuevo en acetato de etilo para dar 8-bromo-3 metil-3*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ona (1,02 g, 13%).

Se disolvió 8-bromo-3-metil-3*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ona (1,02 g, 4,51 mmol) en DMF (23 ml), y se añadió hidruro sódico al 60% (0,361 g, 9,03 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de añadir yoduro de metilo (1,13 ml, 18,1 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/3) para dar el Compuesto ap (0,270 g, 25%).

ESI-MS: *m/z* 240, 242 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,64 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 29

9-Bromo-2-trifluorometil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Compuesto aq)

- 5 Se añadieron 2-amino-3-bromopiridina disponible en el mercado (965 mg, 5,41 mmol) y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (2,11 ml, 14,0 mmol) a ácido polifosfórico (45 g) calentado a 100 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con una solución acuosa de 3,0 mol de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el Compuesto aq (192 mg, 12%).
- 10 ESI-MS: m/z 293, 295 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,78 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,93 (dm, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 30

- 15 5-Bromo-2-etilisoquinolin-1(2*H*)-ona (Compuesto ar)

Se disolvió 5-bromoisquinolina disponible en el mercado (4,85 g, 23,3 mmol) en diclorometano (78 ml), y se añadió m-CPBA (9,28 g, 35,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en anhídrido acético (78,0 ml), y se agitó durante 1 hora a reflujo. Se añadió una solución acuosa 2,0 mol/l de hidróxido sódico (156 ml) al residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida, y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se neutralizó con una solución acuosa 2,0 mol/l de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron a presión reducida para dar 5-bromoisquinolin-1(2*H*)-ona (2,28 g, 10,1 mmol, 43%).

- 30 Se disolvió 5-bromoisquinolin-1(2*H*)-ona (501 mg, 2,23 mmol) en DMF (10 ml), y se añadieron hidruro sódico (134 mg, 3,35 mmol) y yoduro de etilo (0,271 ml, 3,35 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir una solución acuosa saturada cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 80/20) para dar el Compuesto ar (268 mg, 1,06 mmol, 47%).
- 35 ESI-MS: m/z 252, 254 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,06 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,85 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 31

- 40 5-Bromo-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (Compuesto as)

Se disolvió 4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona disponible en el mercado (1,02 g, 4,69 mmol) en diclorometano (20 ml), y se añadieron ácido metanosulfónico (20 ml) y azida sódica (610 mg, 308 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con una solución acuosa 3,0 mol/l de hidróxido sódico, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95/5). El producto obtenido se disolvió en DMF (24 ml), y se añadieron hidruro sódico (221 mg, 5,52 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (0,501 ml, 3,31 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 70/30) para dar el Compuesto as (295 mg, 1,22 mmol, 26%).

50 ESI-MS: m/z 240, 242 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 32

- 60 5-Bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ona (Compuesto at)

El compuesto at (449 mg, 1,87 mmol, 39%) se obtuvo de la fracción eluida por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 85/15) en el Ejemplo de referencia 31.

ESI-MS: m/z 240, 242 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

65

Ejemplo de referencia 33

8-Bromo-3-etil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto au)

5 Se disolvió ácido 2-amino-6-bromobenzoico (0,955 g, 4,42 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 8 en DMF (22 ml). Después de añadir clorhidrato de etilamina (1,08 g, 13,3 mmol), trietilamina (1,85 ml, 13,3 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,70 g, 8,84 mmol) y 1-hidroxibenzotriazolhidrato (1,35 g, 8,84 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo, y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 7/3) para dar 2-amino-6-bromo-*N*-etilbenzamida (0,744 g, 69%).

15 Se disolvió 2-amino-6-bromo-*N*-etilbenzamida (0,75 g, 3,09 mmol) en NMP (10 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (3,4 ml) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (3,9 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de extraer la mezcla una vez con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 7/3) para dar el Compuesto au (0,206 g, 26%).
ESI-MS: *m/z* 253, 255 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 4,05 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 34

25 5-Bromo-2,3-dimetil-3*H*-quinazolin-4-ona (Compuesto av)

30 Se disolvió 2-amino-6-bromo-*N*-metilbenzamida (0,75 g, 3,20 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 8 en NMP (11 ml), y se añadieron ortoacetato de trimetilo (4,0 ml) y una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (4,0 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de extraer la mezcla una vez con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto av (0,830 g, cuant.).
ESI-MS: *m/z* 253, 255 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 35

40 3-Bromo-6-metiltieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (Compuesto aw)

45 Se disolvió ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico disponible en el mercado (941 mg, 4,45 mmol) en diclorometano (45 ml), y se añadieron DMF (0,02 ml) y cloruro de oxalilo (0,891 ml, 9,35 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a reflujo. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo obtenido se disolvió en THF (20 ml), y se añadió 1-(1,3-dioxolan-2-il)-*N*-metilmetanamina (2,07 ml, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir cloruro de amonio saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 50/50) para dar *N*-{(1,3-dioxolan-2-il)metil}-4-bromo-*N*-metiltiofeno-2-carboxamido (1,28 g, 4,18 mmol, 94%).

50 Se disolvió *N*-{(1,3-dioxolan-2-il)metil}-4-bromo-*N*-metiltiofeno-2-carboxamido (229 mg, 0,747 mmol) en ácido metanosulfónico (3 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 3,0 mol/l de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 50/50) para dar el Compuesto aw (75,0 mg, 0,307 mmol, 41%).
ESI-MS: *m/z* 244, 246 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,66 (s, 3H), 6,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 36

60 3-Bromo-1,6-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (Compuesto ax)

65 Se disolvió 1-(4-bromo-1*H*-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloroetanona disponible en el mercado (3,02 g, 9,54 mmol) en acetonitrilo, y se añadió 1-(1,3-dioxolan-2-il)-*N*-metanoamina (1,10 ml, 9,46 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 70/30) para dar *N*-{(1,3-dioxolan-2-il)metil}-4-bromo-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido (388 mg, 1,34 mmol, 14%).

Se disolvió *N*-{(1,3-Dioxolan-2-il)metil}-4-bromo-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido (375 mg, 1,29 mmol) en ácido metanosulfónico (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2,5 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 3,0 mol/l hidróxido sódico, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron durante una noche a presión reducida para dar 3-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (192 mg, 0,846 mmol, 65%).

Se disolvió 3-bromo-6-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (182 mg, 0,802 mmol) en DMF (4 ml), y se añadieron carbonato potásico (665 mg, 4,81 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de metilo (0,363 ml, 2,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir una solución acuosa saturada cloruro de amonio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 50/50) para dar el Compuesto ax (148 mg, 0,614 mmol, 76%).

ESI-MS: m/z 241.243 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,57 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 6,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 37

7-Bromo-3-metiltieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (Compuesto ay)

Se añadieron sucesivamente etanol (20 ml) y trietilamina (1,77 ml, 12,7 mmol) a una mezcla de 4-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo disponible en el mercado (2 g, 12,7 mmol) y formamidina acetato (6,62 g, 63,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo, y después a 0 °C durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol, y se secó a presión reducida para dar un residuo.

El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (210 ml), y se añadió bromo (0,655 ml, 12,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo obtenido. La materia insoluble se recogió por filtración, y el filtrado se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se combinó con la materia insoluble para dar 7-bromotieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (1,32 g).

Se suspendió 7-bromotieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (660 mg) en DMF, y se añadieron carbonato potásico (1,18 g, 8,57 mmol) y 4-toluenosulfonato de metilo (0,517 ml, 3,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetona) para dar el Compuesto ay (292 mg, 3 etapas, 42%).

ESI-MS: m/z 245 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 38

7-Bromo-3-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (Compuesto az)

Se disolvió 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo disponible en el mercado (4 g, 25,4 mmol) en ácido acético (40 ml), y se añadió en gotas una solución de bromo (1,31 ml, 25,4 mmol) en ácido acético (4 ml) sobre la mezcla. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 95/5) para dar 3-amino-4-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,53 g, 26%).

Se disolvió 3-amino-4-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (0,48 g, 2,03 mmol) en metanol (10 ml), y se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (10,2 ml, 10,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 mol/l ácido clorhídrico, se concentró a presión reducida, se suspendió en 1,2-dimetoxietano (20 ml), y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 3-amino-4-bromotiofeno-2-carboxílico (193 mg, 43%).

Se disolvió ácido 3-amino-4-bromotiofeno-2-carboxílico (190 mg, 0,856 mmol) en THF (4 ml), y se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (166 mg, 1,03 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir una solución 2 mol/l de metilamina/THF (1,29 ml, 2,58 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 3-amino-4-bromo-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida (83,4 mg, 42%).

Se disolvió 3-amino-4-bromo-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida (80 mg, 0,340 mmol) en NMP (1 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (0,188 ml, 1,70 mmol) y una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (0,043 ml,

0,170 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el Compuesto az (53,5 mg, 76%).

ESI-MS: m/z 245 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 39

7-Bromo-3-(2-fluoroetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (Compuesto ba)

Se disolvió ácido 3-amino-4-bromotiofeno-2-carboxílico (1,32 g, 5,94 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 38 en THF (7 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,16 g, 7,13 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se añadieron trietilamina (4,14 ml, 29,7 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroetilamina (1,19 g, 11,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con cloroformo después de añadir salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 3-amino-4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)tiofeno-2-carboxamida (757 mg, 48%).

Se disolvió 3-amino-4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)tiofeno-2-carboxamida (377 mg, 1,41 mmol) en 1-metil-2-pirimidona (7 ml), y se añadieron ortoformiato de trimetilo (0,780 ml, 7,06 mmol) y una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (0,176 ml, 0,706 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto ba (271 mg, 69%). ESI-MS: m/z 277 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,75 (dt, $J = 47,2, 4,6$ Hz, 2H), 4,37 (dt, $J = 27,0, 4,6$ Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 40

7-Bromo-3-(2-fluoroetil)-2-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (Compuesto bb)

Se disolvió 3-amino-4-bromo-*N*-(2-fluoroetil)tiofeno-2-carboxamida (377 mg, 1,41 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 39 en 1-metil-2-pirimidona (7 ml), y se añadieron ortoacetato de trimetilo (0,898 ml, 7,06 mmol) y una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/dioxano (0,176 ml, 0,706 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 110 °C, y se agitó adicionalmente durante una noche a 110 °C después de añadir ortoacetato de trimetilo (0,898 ml, 7,06 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con metanol para dar el Compuesto bb (157 mg, 38%). ESI-MS: m/z 291 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,76 (s, 1H), 4,79 (dt, $J = 47,5, 4,6$ Hz, 2H), 4,47 (dt, $J = 25,4, 4,9$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 41

3-Bromo-5-metiltieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Compuesto bc)

Se suspendió 3-bromotieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (1,09 g, 4,74 mmol) sintetizada de acuerdo con un método conocido (documento WO2004/100947) en DMF (24 ml), y se añadieron carbonato potásico (1,96 g, 14,2 mmol) y 4-toluenosulfonato de metilo (0,858 ml, 5,68 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, la materia insoluble se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el Compuesto bc (670 mg, 58%).

ESI-MS: m/z 244 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 42

3-Bromo-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (Compuesto bd)

Se disolvió 4-bromofuran-2-carbaldehído (2 g, 11,4 mmol) en piridina (8 ml), y se añadió piperidina (0,116 ml, 1,17 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. Después de añadir 1 mol/l de ácido clorhídrico (100 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar ácido (*E*)-3-(4-bromofuran-2-il)acrílico (2,32 g, 94%).

Se disolvió ácido (*E*)-3-(4-bromofuran-2-il)acrílico (2,32 g, 10,7 mmol) en THF (25 ml), y se añadieron trietilamina (1,79 ml, 12,8 mmol) y difenil fosforil azida (2,53 ml, 11,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después de concentrar la capa orgánica a presión reducida, se añadieron metanol (10 ml) y agua (10 ml). La materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto metanol/agua = 1/1, y se secó a presión reducida para dar azida del ácido (*E*)-3-(4-bromofuran-2-il)acrílico (2,35 g, 91%).

Se disolvió azida del ácido (*E*)-3-(4-Bromofuran-2-il)acrílico (2,34 g, 9,67 mmol) en tolueno (40 ml), y se agitó durante 30 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después de añadir 1,2-diclorobenceno (40 ml) y yodo (0,1 g, 0,394 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió éter dietílico (20 ml). La materia insoluble se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar 3-bromofuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (1,63 g, 79%).

Se suspendió 3-bromofuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (1,63 g, 7,62 mmol) en DMF (38 ml), y se añadieron carbonato potásico (3,16 g, 22,9 mmol) y 4-toluenosulfonato de metilo (1,38 ml, 9,14 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, la materia insoluble se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el Compuesto bd (977 mg, 56%). ESI-MS: *m/z* 228 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 43

5-Yodo-3,7-dimetil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (Compuesto be)

Se disolvió 3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (1,5 g, 11,1 mmol) en DMF (30 ml), y se añadió *N*,0-bis(trimetilsilil)acetamida (12 ml, 36,4 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió *N*-yodosuccinimida (2,62 g, 11,7 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua (75 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se recogió por filtración, se secó a presión reducida, y se lavó con un disolvente mixto de cloroformo/metanol = 10/1 para dar 5-yodo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (2,07 g, 71%).

Se disolvió 5-yodo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (800 mg, 3,06 mmol) en DMF (30 ml), y se añadieron carbonato potásico (1,27 g, 9,19 mmol) y 4-toluenosulfonato de metilo (0,971 ml, 6,44 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el Compuesto be (521 mg, 59%). ESI-MS: *m/z* 290 [*M* + *H*]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,25 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 44

5-Yodo-3-metil-7-tosil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (Compuesto bf)

Se disolvió 5-yodo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (800 mg, 3,06 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 43 en DMF (30 ml), y se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (803 mg, 3,68 mmol) y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (37,4 mg, 0,306 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua/éter dietílico = 4/1 a la mezcla de reacción hasta que la materia insoluble precipitó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se recogió por filtración, y se lavó con éter dietílico para dar 5-yodo-4-oxo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg, 59%).

Se disolvió 5-yodo-4-oxo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (645 mg, 1,79 mmol) en DMF (18 ml), y se añadieron carbonato potásico (494 mg, 3,57 mmol) y 4-toluenosulfonato de metilo (0,296 ml, 1,97 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar 5-yodo-3-metil-4-oxo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (577 mg, 86%).

Se añadió una solución al 5% de cloruro de hidrógeno/metanol (5 ml) a 5-yodo-3-metil-4-oxo-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (575 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida. La materia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar 5-yodo-3-metil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (320 mg, 76%).

Se suspendió 5-yodo-3-metil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-ona (316 mg, 1,15 mmol) en THF (11,5 ml), y se añadieron cloruro de ácido 4-toluenosulfónico (263 mg, 1,38 mmol), trietilamina (0,192 ml, 1,38 mmol) y *N,N*-dimetilamino-4-piridina (7,0 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir salmuera saturada, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en cloroformo/metanol/éter dietílico para dar el Compuesto bf (418 mg, 85%).

ESI-MS: m/z 430 $[M + H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 45

5-Bromo-3-metil-3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (Compuesto bg)

Se disolvió 5-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (0,380 g, 1,65 mmol) sintetizada de acuerdo con un método conocido (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, vol. 21, N.º 18, pág. 5521-5527) en DMF (16 ml). Después de enfriar la solución a 0 °C, se añadió hidruro sódico al 60% (79,0 mg, 1,97 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de añadir yoduro de metilo (0,154 ml, 2,47 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto bg (0,386 g, 96%).

ESI-MS: m/z 245, 247 $[M + H]^+$. 1H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,60 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo 1

(*S*)-2-Etilamino-6-(4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 1)

Etapas 1

Se disolvió (*S*)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (250 mg, 0,999 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834 en tolueno (15 ml). Después de añadir el compuesto a (350 mg, 1,56 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, carbonato potásico (414 mg, 3,00 mmol), yoduro de cobre (I) (192 mg, 0,999 mmol) y -dimetiletilelndiamina (0,213 ml, 2,00 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El filtrado se recogió, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 40/1) para dar (*S*)-2-metiltio-6-(4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (248 mg, 63%).

ESI-MS: m/z 395 $[M + H]^+$. 1H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,77-3,97 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,6, 7,3$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,06 (dd, $J = 1,6, 7,3$ Hz, 1H).

Etapas 2

Se disolvió (*S*)-2-metiltio-6-(4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (124 mg, 0,314 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (5 ml), y se añadió *m*-CPBA (125 mg, 0,472 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (2 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (1,57 ml, 3,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el Compuesto 1 (85,3 mg, 69%).

ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$. 1H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,76-3,93 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,3, 7,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,06 (dd, $J = 1,3, 7,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 2

(*S*)-2-Metilamino-6-(4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 2)

Se disolvió (*S*)-2-Metiltio-6-(4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (124 mg, 0,314 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 1 en diclorometano (5 ml), y se añadió *m*-CPBA (125 mg, 0,472 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en THF (2 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (1,57 ml, 3,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el Compuesto 2 (96,8 mg, 82 %). ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,77-3,92 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 5,33 (s a, 1H), 6,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 3

(S)-2-Etilamino-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 3)

Etapas 1

Se obtuvo (S)-6-(2-Metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (348 mg, 85%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (250 mg, 0,999 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el Compuesto b (358 mg, 1,50 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 2, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 409 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,68 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,65-3,95 (m, 4H), 4,61 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H).

Etapas 2

El compuesto 3 (122 mg, 71%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (174 mg, 0,426 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,76-3,94 (m, 4H), 4,51 (m, 1H), 5,33 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 4

(S)-6-(2-Metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 4)

El compuesto 4 (107 mg, 64%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (174 mg, 0,426 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 3. ESI-MS: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,75-3,96 (m, 4H), 4,51 (m, 1H), 5,32 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 5

(S)-6-(2-Etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 5)

Etapas 1

(S)-6-(2-Etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (174 mg, 41%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (250 mg, 0,999 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto c (505 mg, 2,00 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 3, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 423 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,68-3,97 (m, 4H), 4,57 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H).

Etapas 2

El compuesto 5 (68,5 mg, 79 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(2-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (87,0 mg, 0,206 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 420 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,67 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,65-3,93 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 5,22 (s a, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 6

(S)-6-(2-Etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 6)

El compuesto 6 (70,4 mg, 84 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(2-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (87,0 mg, 0,206 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 5. ESI-MS: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,67 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,65-3,96 (m, 4H), 4,51 (m, 1H), 5,22 (s a, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,00 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 7

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 7)

Etapas 1

Se suspendió (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (16,0 g, 63,9 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834 en tolueno (160 ml). Después de añadir el compuesto d (24,3 g, 95,9 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 4, carbonato potásico (26,5 mg, 192 mmol), yoduro de cobre (I) (12,2 g, 63,9 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (13,6 ml, 128 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. Después, se añadieron yoduro de cobre (I) (12,2 g, 63,9 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (13,6 ml, 128 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió amoníaco al 10%-agua, y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó dos veces con amoníaco al 10% agua, y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió de nuevo en metanol para dar (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (16,2 g, 60%). ESI-MS: m/z 423 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,69-3,99 (m, 4H), 4,68 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 7,1, 7,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,96 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1H).

Etapas 2

Se disolvió (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (2,00 g, 4,73 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (24 ml), y se añadió m-CPBA (1,51 g, 5,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (24 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (4,73 ml, 9,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió de nuevo en un disolvente mixto etanol-agua para dar el Compuesto 7 (1,18 g, 60%). ESI-MS: m/z 420 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,47-4,61 (m, 4H), 5,17 (s a, 1H), 7,07 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 8

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 8)

Se disolvió (S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (16,0 g, 37,8 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 7 en diclorometano (189 ml), y se añadió m-CPBA (12,0 g, 45,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en THF (160 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (37,8 ml, 75,6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5

horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y el sólido resultante se suspendió de nuevo adicionalmente en acetato de etilo para dar el Compuesto 8 (12,2 g, 80%).

ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,68 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,63-3,95 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 5,13 (s a, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,0, 7,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 1,3, 7,0$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,95 (dd, $J = 1,3, 7,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 9

(S)-2-Etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 9)

Etapas 1

Se obtuvo (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (16,9 g, 74%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 7 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (14,1 g, 56,1 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto e (20,1 g, 84,2 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5, en lugar del compuesto d.

ESI-MS: m/z 409 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,66 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,69-3,99 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,7, 7,9$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,5, 7,9$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).

Etapas 2

Se disolvió (S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (2,50 g, 6,12 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (31 ml), y se añadió m-CPBA (1,95 g, 7,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en THF (31 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (6,12 ml, 12,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se suspendió de nuevo en etanol para dar el Compuesto 9 (2,16 g, 87%). ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,77-3,98 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 5,20 (s a, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 10

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 10)

Se disolvió (S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (17,2 g, 42,0 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 9 en diclorometano (210 ml), y se añadió m-CPBA (13,4 g, 50,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en THF (170 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (42,0 ml, 84,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se suspendió de nuevo en etanol para dar el Compuesto 10 (13,9 g, 85 %).

ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,65-3,97 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 5,08 (s a, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,7, 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 11

(S)-2-Etilamino-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 11)

Etapas 1

Se obtuvo (S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (256 mg, 61%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-

metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (250 mg, 0,999 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto f (379 mg, 1,50 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 6, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 423 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,63 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,77-3,92 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,3, 7,6$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Etapas 2

El compuesto 11 (79,5 mg, 63 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (128 mg, 0,302 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,75-3,96 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 5,30 (s a, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,3, 7,6$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 12

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 12)

El compuesto 12 (82,5 mg, 68 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (128 mg, 0,302 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 11. ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,73-3,95 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 5,17 (s a, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 13

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 13)

Etapas 1

Se obtuvo (S)-6-(3-Etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (186 mg, 44%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (250 mg, 0,999 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto g (379 mg, 1,50 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 7, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 423 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,73-4,15 (m, 6H), 4,38 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

Etapas 2

El compuesto 13 (87,9 mg, 95 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (93,0 mg, 0,220 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,77-4,08 (m, 6H), 4,28 (m, 1H), 5,20 (s a, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 14

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 14)

El compuesto 14 (81,9 mg, 92 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (93,0 mg, 0,220 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 13. ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 3,78-4,11 (m, 6H), 4,29 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 15

(S)-2-Etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 15)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (244 mg, 44%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (342 mg, 1,37 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto h (490 mg, 2,05 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 8, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 409 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,48 (s, 1,5H), 3,50 (s, 1,5H), 3,78-3,98 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 2,6, 6,3 Hz, 0,5H), 7,22 (dd, J = 2,6, 6,3 Hz, 0,5H), 7,30 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 0,5H), 7,66-7,79 (m, 1,5H), 8,02 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 8,87 (s, 0,5H), 8,90 (s, 0,5H).

Etapa 2

El compuesto 15 (79,8 mg, 66 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (122 mg, 0,298 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,50 (s, 1,5H), 3,52 (s, 1,5H), 3,73-3,97 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H), 7,22 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 0,5H), 7,30 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 0,5H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,84 (s, 0,5H), 8,86 (s, 0,5H).

Ejemplo 16

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 16)

El compuesto 16 (78,6 mg, 67 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (122 mg, 0,298 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 15. ESI-MS: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,00 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,49 (s, 1,5H), 3,51 (s, 1,5H), 3,75-4,14 (m, 4,5H), 4,56 (m, 0,5H), 5,18 (s a, 1H), 7,21 (dd, J = 1,3, 7,6 Hz, 0,5H), 7,30 (dd, J = 1,3, 7,6 Hz, 0,5H), 7,64-7,79 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,83 (s, 0,5H), 8,86 (s, 0,5H).

Ejemplo 17

(S)-2-Etilamino-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 17)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(2-Metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (179 mg, 29%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (132 mg, 0,530 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto j (188 mg, 0,790 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 9, en lugar del compuesto a.

ESI-MS: m/z 408 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,71-4,21 (m, 4H), 6,29 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 6,42 (d, J = 7,7 Hz, 0,4H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 0,4H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 0,4H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 0,6H), 7,47-7,57 (m, 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 0,4H), 8,44 (d, J = 7,3 Hz, 0,6H), 8,85 (s, 0,6H), 8,92 (s, 0,4H).

Etapa 2

El compuesto 17 (62,2 mg, 61 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (103 mg, 0,252 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 405 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,70-4,10 (m, 4H), 5,65 (s a, 1H), 6,32 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 6,44 (d, J = 7,6 Hz, 0,4H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 0,4H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,41-7,53 (m, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,80 (s, 0,6H), 8,85 (s, 0,4H).

Ejemplo 18

(S)-6-(2-Metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 18)

El compuesto 18 (113 mg, 66 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (179 mg, 0,440 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 17. ESI-MS: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,02 (s, 1,5H), 3,04 (s, 1,5H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 1,5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,73-4,11 (m, 4H), 5,17 (s a, 1H), 6,33 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 7,42-7,54 (m, 2H), 8,41-8,45 (m, 1H), 8,82 (s, 0,5H), 8,87 (s, 0,5H).

Ejemplo 19

(S)-2-Etilamino-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 19)

Etapas 1

(S)-6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (0,584 g, 43%) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1, usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y 2-amino-6-bromopiridina (1,04 g, 5,99 mmol). ESI-MS: m/z 343 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 7,6, 14,9 Hz, 1H), 3,74-3,97 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,77 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Etapas 2

Se añadieron ácido polifosfórico (10,0 g) y acetoacetato de etilo (0,324 ml, 2,56 mmol) a (S)-6-(6-aminopiridin-2-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (0,584 g, 1,71 mmol) obtenida en la etapa 1, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con una solución acuosa de 4,0 mol/l de hidróxido sódico. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 3/1) para dar (S)-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (0,253 g, 36%). ESI-MS: m/z 409 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,35 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 2,50 (s, 3H), 3,62-4,16 (m, 4,5H), 4,85 (m, 0,5H), 6,11 (s, 0,5H), 6,16 (s, 0,5H), 6,70 (dd, J = 1,7, 6,9 Hz, 0,5H), 6,76 (dd, J = 2,3, 6,3 Hz, 0,5H), 7,36-7,59 (m, 2H), 8,76 (s, 0,5H), 8,79 (s, 0,5H).

Etapas 3

El compuesto 19 (96,4 mg, 77 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 1, usando (S)-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (126 mg, 0,310 mmol) obtenida en la etapa 2. ESI-MS: m/z 406 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,37 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,64-4,08 (m, 4,5H), 4,81 (m, 0,5H), 5,31 (s a, 1H), 6,15 (s, 0,5H), 6,18 (s, 0,5H), 6,69 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 0,5H), 6,74 (dd, J = 1,8, 7,0 Hz, 0,5H), 7,43-7,59 (m, 2H), 8,77 (s, 0,5H), 8,80 (s, 0,5H).

Ejemplo 20

(S)-6-(2-Metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 20)

El compuesto 20 (78,9 mg, 65 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, usando (S)-6-(2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (126 mg, 0,310 mmol) obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 19. ESI-MS: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,37 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,99 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,65-4,07 (m, 4,5H), 4,81 (m, 0,5H), 5,19 (s a, 1H), 6,15 (s, 0,5H), 6,19 (s, 0,5H), 6,69 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 0,5H), 6,74 (dd, J = 1,8, 7,0 Hz, 0,5H), 7,43-7,60 (m, 2H), 8,79 (s, 0,5H), 8,80 (s, 0,5H).

Ejemplo 21

(S)-2-Etilamino-6-(quinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 21)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-2-metiltio-6-(quinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (741 mg, 97%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (509 mg, 2,03 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y 8-bromoquinolina disponible en el mercado (0,400 ml, 3,06 mmol), en lugar del compuesto a. ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,72 (m, 1H), 1,84-2,23 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,75-4,17 (m, 5H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H), 8,88-8,93 (m, 2H).

Etapa 2

Se disolvió (S)-2-Metiltio-6-(quinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (343 mg, 0,909 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (3 ml), y se añadió m-CPBA (266 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó en una condición enfriada con hielo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (3 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de etilamina/THF (2,00 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el Compuesto 21 (258 mg, 76%).

ESI-MS: m/z 375 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,28 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 1H), 1,77-2,25 (m, 3H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,65-4,10 (m, 5H), 5,11 (s a, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,88-8,92 (m, 1H).

Ejemplo 22

(S)-2-Metilamino-6-(quinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 22)

Se disolvió (S)-2-metiltio-6-(quinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (343 mg, 0,909 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 21 en diclorometano (3 ml), y se añadió m-CPBA (266 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó en una condición enfriada con hielo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (3 ml), y se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina/THF (2,00 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el Compuesto 22 (289 mg, 88 %).

ESI-MS: m/z 361 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,71 (m, 1H), 1,79-2,20 (m, 3H), 3,02 (s, 1,5H), 3,04 (s, 1,5H), 3,68-4,10 (m, 5H), 5,12 (s a, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,88-8,92 (m, 1H).

Ejemplo 23

(S)-2-Etilamino-6-(isoquinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 23)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(Isoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (193 mg, 30%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 21 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (427 mg, 1,71 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y 8-bromoisoquinolina disponible en el mercado (390 mg, 2,44 mmol), en lugar de 8-bromoquinolina. ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,77 (m, 1H), 1,83-2,26 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,69-4,31 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 0,4H), 7,49 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 0,6H), 7,67-7,78 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,89 (s, 0,6H), 8,94 (s, 0,4H), 9,20 (s, 0,6H), 9,29 (s, 0,4H).

Etapa 2

El compuesto 23 (70,2 mg, 78 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 21, usando (S)-6-(isoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (91,0 mg, 0,241 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 375 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,19-1,31 (m, 3H), 1,54-1,74 (m, 1H), 1,79-2,21 (m, 3H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,65-4,24 (m, 5H), 5,57 (s a, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 0,4H), 7,48 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 0,6H), 7,67-7,85 (m, 3H), 8,54-8,60 (m, 1H), 8,79-8,90 (m, 1H), 9,21 (s, 0,6H), 9,32 (s, 0,4H).

Ejemplo 24

(S)-(Isoquinolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona
(Compuesto 24)

- 5 El compuesto 24 (86,5 mg, 99 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, usando (S)-6-(isoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (91,0 mg, 0,241 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 23.
ESI-MS: m/z 361 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,55-2,22 (m, 4H), 3,02-3,06 (m, 3H), 3,64-4,25 (m, 5H), 5,29 (s a, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 0,4H), 7,48 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 0,6H), 7,67-7,85 (m, 3H), 8,54-8,61 (m, 1H), 8,79-8,91 (m, 1H), 9,21 (s, 0,6H), 9,32 (s, 0,4H).

Ejemplo 25

- 15 (S)-2-Etilamino-6-(isoquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona
(Compuesto 25)

Etapa 1

- 20 Se obtuvo (S)-6-(Isoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (802 mg, rendimiento cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 21 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (530 mg, 2,12 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y 5-bromoisoquinolina disponible en el mercado (674 mg, 2,44 mmol), en lugar de 8-bromoquinolina.
25 ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺.

Etapa 2

- 30 El compuesto 25 (56,3 mg, 47 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 21, usando (S)-6-(isoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (121 mg, 0,320 mmol) obtenida en la etapa 1.
ESI-MS: m/z 375 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,76-2,21 (m, 3H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,57-4,15 (m, 5H), 5,42 (s a, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,91-8,02 (m, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H), 8,81-8,89 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 26

(S)-6-(Isoquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona
(Compuesto 26)

- 40 El compuesto 26 (85,3 mg, 74 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, usando (S)-6-(isoquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (121 mg, 0,320 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 25.
ESI-MS: m/z 361 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,74 (m, 1H), 1,80-2,21 (m, 3H), 3,02 (s, 1,5H), 3,04 (s, 1,5H), 3,57-4,16 (m, 5H), 5,61 (s a, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,92-8,00 (m, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H), 8,78-8,91 (m, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 27

- 50 (S)-2-Etilamino-6-(quinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona
(Compuesto 27)

Etapa 1

- 55 Se obtuvo (S)-2-metiltio-6-(quinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (765 mg, rendimiento cuantitativo) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 21 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (509 mg, 2,03 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y 5-bromoquinolina disponible en el mercado (617 mg, 3,00 mmol), en lugar de 8-bromoquinolina.
60 ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,78 (m, 1H), 1,83-2,29 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,65-4,25 (m, 5H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 1H), 8,01-8,19 (m, 2H), 8,87-9,00 (m, 2H).

Etapa 2

El compuesto 27 (373 mg, 99 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 21, usando (S)-2-metiltio-6-(quinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (383 mg, 1,01 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 375 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,30 (m, 3H), 1,53-1,76 (m, 1H), 1,81-2,25 (m, 3H), 3,43-3,56 (m, 2H), 3,57-4,18 (m, 5H), 5,34 (s a, 1H), 7,35-7,49 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,03-8,20 (m, 2H), 8,79-8,90 (m, 1H), 8,90-8,97 (m, 1H).

Ejemplo 28

(S)-2-Metilamino-6-(quinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 28)

El compuesto 28 (79,3 mg, 22 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, usando (S)-2-metiltio-6-(quinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (383 mg, 1,01 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 27.

ESI-MS: m/z 361 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,75 (m, 1H), 1,79-2,25 (m, 3H), 3,03 (s, 1,5H), 3,05 (s, 1,5H), 3,58-4,21 (m, 5H), 5,47 (s a, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,04-8,20 (m, 2H), 8,79-8,90 (m, 1H), 8,92-8,97 (m, 1H).

Ejemplo 29

(S)-2-Etilamino-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 29)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (117 mg, 28%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 21 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (260 mg, 1,04 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto k (295 mg, 1,24 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 10, en lugar de 8-bromoisoquinolina.

ESI-MS: m/z 408 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,74 (m, 1H), 1,81-2,24 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,46-4,24 (m, 8H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 0,4H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,44-7,68 (m, 2H), 8,92 (s, 0,6H), 8,95 (s, 0,4H).

Etapa 2

El compuesto 29 (27,4 mg, 52 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 21, usando (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (52,5 mg, 0,129 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 405 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,18-1,33 (m, 3H), 1,51-1,74 (m, 1H), 1,76-2,27 (m, 3H), 3,37-4,24 (m, 10H), 5,49 (s a, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 0,4H), 7,22-7,30 (m, 0,6H), 7,41-7,69 (m, 2H), 8,79-8,91 (m, 1H).

Ejemplo 30

(S)-6-(2-Metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 30)

El compuesto 30 (50,2 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, usando (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (52,5 mg, 0,129 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 29.

ESI-MS: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,72 (m, 1H), 1,76-2,18 (m, 3H), 2,92-3,03 (m, 3H), 3,42-4,21 (m, 8H), 5,50 (s a, 1H), 6,39-6,51 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 0,4H), 7,22-7,28 (m, 0,6H), 7,41-7,68 (m, 2H), 8,75-8,91 (m, 1H).

Ejemplo 31

(S)-2-Etilamino-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 31)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (119 mg, 30%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 21 usando (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (240 mg, 0,959 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y el compuesto m (240 mg, 1,01 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 11, en lugar de 8-bromoisoquinolina.

ESI-MS: m/z 408 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,57-1,77 (m, 1H), 1,82-2,31 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 3H), 3,83-4,16 (m, 5H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 0,4H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,46-7,67 (m, 2H), 8,87 (s, 0,6H), 8,92 (s, 0,4H).

Etapa 2

El compuesto 31 (47,2 mg, 70 %) se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 21, usando (S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (67,5 mg, 0,166 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 405 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21-1,29 (m, 3H), 1,55-1,79 (m, 1H), 1,81-2,26 (m, 3H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,72-4,12 (m, 8H), 5,32 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 7,01-7,14 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,55-7,73 (m, 2H), 8,76-8,89 (m, 1H).

Ejemplo 32

(S)-6-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 32)

El compuesto 32 (45,5 mg, 70 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 22, usando (S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (67,5 mg, 0,166 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 31.

ESI-MS: m/z 391 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,58-1,77 (m, 1H), 1,80-2,44 (m, 3H), 3,00-3,06 (m, 3H), 3,72-4,14 (m, 8H), 6,71-6,77 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,55-7,72 (m, 2H), 8,74-8,89 (m, 1H).

Ejemplo 33

(S)-2-Amino-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 33)

Se disolvió (S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (295 mg, 0,698 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 13 en diclorometano (3 ml), y se añadió m-CPBA (222 mg, 0,838 mmol). La mezcla se agitó durante 0,25 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (1 ml), y se añadió amoníaco al 25%-agua (1,00 ml, 14,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 97/3) para dar el Compuesto 33 (210 mg, 0,536 mmol, 77%).

ESI-MS: m/z 392 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,80-2,24 (m, 4H), 3,58-4,51 (m, 7H), 5,17 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 34

(S)-6-(3-(2-Metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 34)

Etapa 1

Se añadieron sucesivamente tolueno (4 ml), N,N'-dimetiletilendiamina (0,179 ml, 1,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (152 mg, 0,799 mmol) a una mezcla de (S)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (200 mg, 0,799 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, el compuesto aa (339 mg, 1,20 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 13, y carbonato potásico (331 mg, 2,40 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se agitó adicionalmente en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2 horas después de añadir el compuesto aa (226 mg, 0,799 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,179 ml, 1,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (152 mg, 0,799 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para

dar (S)-6-(3-(2-metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (365 mg, > 99%).

ESI-MS: m/z 453 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,16 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,01-3,79 (m, 3H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H).

Etapas 2

Se disolvió (S)-6-(3-(2-Metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (360 mg, 0,796 mmol) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (8 ml), y se añadió m-CPBA (232 mg, 0,875 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo.

Etapas 3

Se añadió una solución 2 mol/l de metilamina/THF (1,99 ml, 3,98 mmol) a media cantidad del residuo obtenido en la etapa 2, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol). El producto en bruto obtenido se disolvió en cloroformo, y se añadió por goteo en diisopropil éter. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto 34 (128 mg, 2 etapas al 74%).

ESI-MS: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,02-3,75 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,24-1,78 (m, 3H), 1,71-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 35

(S)-2-(Etilamino)-6-(3-(2-metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 35)

Se añadió una solución 2 mol/l de etilamina/THF (1,99 ml, 3,98 mmol) a media cantidad del residuo obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 34, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol). El producto en bruto obtenido se disolvió en cloroformo, y se añadió por goteo en diisopropil éter. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto 35 (152 mg, 2 etapas al 85 %). ESI-MS: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,15 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,00-3,74 (m, 3H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,47 (dt, J = 13,8, 6,6 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,21-1,78 (m, 3H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 36

(S)-6-(3-(3-Metoxipropil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 36)

El compuesto 36 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ab obtenido en el Ejemplo de referencia 14.

ESI-MS: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,83 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,45 (s a, 1H), 4,43-4,20 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,02-3,74 (m, 3H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,01 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 37

(S)-6-(3-(3-Metoxipropil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 37)

El compuesto 37 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ab obtenido en el Ejemplo de referencia 14.

ESI-MS: m/z 464 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 4,47-4,15 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01-3,72 (m, 3H), 3,67 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,52-3,38 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,20-1,97 (m, 4H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 38

(S)-6-(3-(3-(Dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 38)

Etapa 1

Se añadieron sucesivamente tolueno (4 ml), *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,180 ml, 1,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (152 mg, 0,799 mmol) a una mezcla de (S)-2-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (200 mg, 0,799 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, y carbonato potásico (331 mg, 2,40 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se añadió el compuesto ac (267 mg, 8,99 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 15. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2 horas. Después, se añadieron *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,180 ml, 1,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (152 mg, 0,799 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (457 mg).

Etapa 2

Se disolvió (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (100 mg) obtenida en la etapa 1 en diclorometano (1,9 ml), y se añadió ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (48 mg, 0,250 mmol). La mezcla se sometió a sonicación hasta que todo el sólido se disolvió. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió m-CPBA (61 mg, 0,229 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo.

Etapa 3

Se añadió una solución 2 mol/l de metilamina/THF (1,05 ml, 2,09 mmol) al residuo obtenido en la etapa 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol), y se suspendió en éter dietílico. La materia insoluble se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto 38 (23,8 mg, 3 etapas al 25%).

ESI-MS: m/z 463 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,01-3,73 (m, 3H), 3,68 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,32 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 39

(S)-6-(3-(3-(Dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 39)

Etapa 1

Se disolvió (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (100 mg) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 38 en diclorometano (1,9 ml), y se añadió ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (48 mg, 0,250 mmol). La mezcla se sometió a sonicación hasta que todo el sólido se disolvió. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió m-CPBA (61 mg, 0,229 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo.

Etapa 2

Se añadió una solución 2 mol/l de etilamina/THF (1,05 ml, 2,09 mmol) al residuo obtenido en la etapa 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol), y se suspendió en éter dietílico. La materia insoluble se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto 39 (28,8 mg, 3 etapas al 29 %).

ESI-MS: m/z 477 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,27 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,00-3,72 (m, 3H),

3,67 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 40

(S)-6-(3-(2-(Dimetilamino)etil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 40)

El compuesto 40 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ad obtenido en el Ejemplo de referencia 16.

ESI-MS: m/z 449 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01-3,76 (m, 2H), 3,69 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 41

(S)-6-(3-(2-(Dimetilamino)etil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 41)

El compuesto 41 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ad obtenido en el Ejemplo de referencia 16.

ESI-MS: m/z 463 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,25 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,00-3,73 (m, 3H), 3,68 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 42

(S)-6-(3-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 42)

El compuesto 42 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ae obtenido en el Ejemplo de referencia 17.

ESI-MS: m/z 450 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,00-3,75 (m, 3H), 3,70 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 43

(S)-2-(Etilamino)-6-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 43)

El compuesto 43 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ae obtenido en el Ejemplo de referencia 17.

ESI-MS: m/z 464 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,01-3,74 (m, 3H), 3,69 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 44

(S)-2-Amino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 44)

Se disolvió (S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (1,58 g, 3,87 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 9 en diclorometano (20 ml), y se añadió m-CPBA (1,00 g, 5,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en THF (19 ml), y se añadió amoniaco al 25%-agua (3,35 ml, 38,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 15/1), y se suspendió de nuevo en acetonitrilo para dar el Compuesto 44 (0,680 g, 47%).

ESI-MS: m/z 378 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,62 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,65-3,99 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 5,01 (s a, 2H), 7,53 (dd, J = 7,7, 8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

5 Ejemplo 45

(S)-6-(3-Ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 45)

10 El compuesto 45 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto af en el Ejemplo de referencia 18.

ESI-MS: m/z 432 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,91 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,63-3,99 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 5,11 (s a, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

15

Ejemplo 46

(S)-6-(3-Ciclopropil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 46)

20

El compuesto 46 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto af en el Ejemplo de referencia 18. ESI-MS: m/z 418 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,91 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,63-3,97 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

25

Ejemplo 47

(S)-2-Etilamino-6-(3-(2-fluoroetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 47)

30

El compuesto 47 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ag en el Ejemplo de referencia 19.

ESI-MS: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,67-3,98 (m, 4H), 4,22-4,37 (m, 3H), 4,74 (dt, J = 3,9, 46,8 Hz, 2H), 5,13 (s a, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

35

40 Ejemplo 48

(S)-6-(3-(2-Fluoroetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 48)

45 El compuesto 48 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ag en el Ejemplo de referencia 19. ESI-MS: m/z 424 [M + H]⁺.

Ejemplo 49

(S)-2-Amino-6-(3-(2-fluoroetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 49)

50

El compuesto 49 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto ag en el Ejemplo de referencia 19.

ESI-MS: m/z 410 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,67-3,98 (m, 4H), 4,22-4,38 (m, 3H), 4,74 (dc, J = 4,8, 46,8 Hz, 2H), 4,99 (s a, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

55

Ejemplo 50

(S)-6-(3-(2,2-Difluoroetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 50)

60

El compuesto 50 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ah en el Ejemplo de referencia 20.

65

ESI-MS: m/z 456 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,66-3,99 (m, 4H), 4,23-4,38 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 6,14 (dt, $J = 4,9$, 56,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,9$, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,9$, 7,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 51

(S)-6-(3-(2,2-Difluoroetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 51)

El compuesto 51 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ah en el Ejemplo de referencia 20.

ESI-MS: m/z 442 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,66-3,98 (m, 4H), 4,21-4,38 (m, 3H), 5,15 (s a, 1H), 6,14 (dt, $J = 3,9$, 55,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,3$, 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,3$, 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 52

(S)-2-Etilamino-6-(4-oxo-3-(2,2,2-difluoroetil)-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 52)

El compuesto 52 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ai en el Ejemplo de referencia 21.

ESI-MS: m/z 474 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,66-3,99 (m, 4H), 4,26 (m, 1H), 4,52-4,76 (m, 2H), 5,12 (s a, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,9$, 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,9$, 7,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 53

(S)-2-Metilamino-6-(4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 53)

El compuesto 53 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ai en el Ejemplo de referencia 21.

ESI-MS: m/z 460 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,66 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,67-4,00 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 4,52-4,77 (m, 2H), 5,14 (s a, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,5$, 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,5$, 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 54

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 54)

El compuesto 54 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto aj en el Ejemplo de referencia 22.

ESI-MS: m/z 488 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,65-3,94 (m, 4H), 4,19-4,53 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,7$, 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,5$, 7,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,5$, 7,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 55

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 55)

El compuesto 55 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto aj en el Ejemplo de referencia 22. ESI-MS: m/z 474 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,65-3,94 (m, 4H), 4,23 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 5,11 (s a, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,7$, 8,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,5$, 7,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,5$, 8,17 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 56

(S)-2-Etilamino-6-(3-metil-4-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 56)

El compuesto 56 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ak en el Ejemplo de referencia 23.

ESI-MS: m/z 474 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,66-3,94 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 5,16 (s a, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 57

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 57)

El compuesto 57 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ak en el Ejemplo de referencia 23. ESI-MS: m/z 460 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,03 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,65-3,95 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 5,15 (s a, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 58

(S)-2-Amino-6-(3-metil-4-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 58)

El compuesto 58 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto ak en el Ejemplo de referencia 23.

ESI-MS: m/z 446 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,66-3,91 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 5,00 (s a, 2H), 7,64 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 59

(S)-2-Etilamino-6-(3-(2-fluoroetil)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 59)

El compuesto 59 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto al en el Ejemplo de referencia 24.

ESI-MS: m/z 452 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,66-3,96 (m, 4H), 4,31-4,48 (m, 3H), 4,77 (dc, J = 4,9, 47,8 Hz, 2H), 5,10 (s a, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 60

(S)-6-(3-(2-Fluoroetil)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 60)

El compuesto 60 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto al en el Ejemplo de referencia 24. ESI-MS: m/z 438 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,03 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,65-3,95 (m, 4H), 4,35-4,46 (m, 3H), 4,78 (dc, J = 4,9, 47,8 Hz, 2H), 5,10 (s a, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 61

(S)-6-(3-(2,2-Difluoroetil)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 61)

El compuesto 61 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto am en el Ejemplo de referencia 25. ESI-MS: m/z 456 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,64-3,98 (m, 4H), 4,35-4,46 (m, 3H), 5,11 (s a, 1H), 6,18 (dc, J = 4,8, 56,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 62

(S)-2-Etilamino-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 62)

Etapa 1

Se obtuvo (S)-6-(3-(2-*terc*-butildimetilsiloxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,423 g, 53%) de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, usando el compuesto an en el Ejemplo de referencia 26.

ESI-MS: m/z 553 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,69 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,74-4,10 (m, 8H), 4,29 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,37 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H).

Etapa 2

Se disolvió (S)-6-(3-(2-*terc*-butildimetilsiloxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,423 g, 0,765 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (3,8 ml), y se añadió una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio/THF (1,53 ml, 1,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para dar (S)-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,336 g, cuantitativo). ESI-MS: m/z 439 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,63 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,69-4,12 (m, 8H), 4,36 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Etapa 3

El compuesto 62 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando (S)-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 2.

Ejemplo 63

(S)-6-(3-(2-Hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 63)

El compuesto 63 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,110 g, 0,250 mmol) obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 62.

ESI-MS: m/z 422 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,66-3,99 (m, 6H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,10 (s a, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 64

(S)-2-Amino-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 64)

El compuesto 64 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 44, usando (S)-6-(3-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,110 g, 0,250 mmol) obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 62. ESI-MS: m/z 408 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,24-3,42 (m, 5H), 3,68-3,99 (m, 7H), 7,55 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 65

(S)-2-Etilamino-6-(2-(metoximetil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 65)

El compuesto 65 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ao en el Ejemplo de referencia 27.

ESI-MS: m/z 450 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,66-3,98 (m, 4H), 4,43-4,56 (m, 3H), 5,38 (s a, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 66

(S)-6-(2-(Metoximetil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 66)

El compuesto 66 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ao en el Ejemplo de referencia 27.

ESI-MS: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,66-3,96 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,42-4,56 (m, 3H), 5,29 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,0, 7,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,0, 7,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 67

(S)-2-Etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 67)

El compuesto 67 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ap en el Ejemplo de referencia 28.

ESI-MS: m/z 407 [M + H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,85 (dd, J = 7,3, 14,7 Hz, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 7,25 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 68

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 68)

El compuesto 68 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ap en el Ejemplo de referencia 28.

ESI-MS: m/z 393 [M + H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,59 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,84 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,68-3,78 (m, 3H), 3,85 (dd, J = 7,3, 15,0 Hz, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 69

(S)-2-(2-Fluoroetilamino)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 69)

El compuesto 69 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 9, y monoclóhidrato de 2-fluoroetilamina.

ESI-MS: m/z 424 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,45-2,26 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,60-4,00 (m, 6H), 4,21-4,42 (m, 1H), 4,50-4,71 (m, 2H), 5,46 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 70

(S)-2-(2,2-Difluoroetilamino)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 70)

El compuesto 70 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 9, y 2,2-difluoroetilamina.

ESI-MS: m/z 442 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,51-2,27 (m, 4H), 3,51-4,00 (m, 9H), 4,16-4,50 (m, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,77-6,22 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 71

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-propilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 71)

El compuesto 71 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 9, y 1-propilamina.

ESI-MS: m/z 420 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,52-4,03 (m, 8H), 4,17-4,45 (m, 1H), 5,35 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 72

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-(2-fluoroetilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 72)

El compuesto 72 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 7, y monoclóridato de 2-fluoroetilamina.

ESI-MS: *m/z* 438 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,74 (m, 1H), 1,83-2,12 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,62-3,92 (m, 6H), 4,49-4,73 (m, 3H), 5,46 (s a, 1H), 7,07 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 73

(S)-2-(2,2-Difluoroetilamino)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 73)

El compuesto 73 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 7, y 2,2-difluoroetilamina.

ESI-MS: *m/z* 456 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,60-1,80 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 2H), 2,16-2,36 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,59-4,01 (m, 6H), 4,23-4,90 (m, 1H), 5,47-6,20 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 7,8, 6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 74

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-propilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 74)

El compuesto 74 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 34, usando (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 7, y 1-propilamina.

ESI-MS: *m/z* 434 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,55-1,72 (m, 3H), 1,84-2,11 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,61-3,96 (m, 4H), 4,31-4,79 (m, 1H), 5,23 (s a, 1H), 7,07 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 75

(S)-2-Etilamino-6-(4-oxo-2-trifluorometil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 75)

El compuesto 75 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto aq obtenido en el Ejemplo de referencia 29.

ESI-MS: *m/z* 460 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,22-1,31 (m, 3H), 1,55-1,73 (m, 1H), 1,83-2,17 (m, 2H), 2,21-2,34 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,63-4,03 (m, 4H), 4,52-4,72 (m, 1H), 6,17 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 7,3, 7,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 76

(S)-2-Metilamino-6-(4-oxo-2-trifluorometil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 76)

El compuesto 76 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto aq obtenido en el Ejemplo de referencia 29.

ESI-MS: *m/z* 446 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,56-1,74 (m, 1H), 1,85-2,14 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 1H), 3,04 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 3,55-4,07 (m, 4H), 4,49-4,80 (m, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,34 (dd, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 77

(S)-6-(2-Etil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 77)

El compuesto 77 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ar obtenido en el Ejemplo de referencia 30.

ESI-MS: m/z 419 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,53-2,23 (m, 4H), 3,40-4,17 (m, 9H), 5,31 (s a, 1H), 6,35 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 6,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,38-7,57 (m, 2H), 8,38-8,47 (m, 1H), 8,76-8,91 (m, 1H).

5 Ejemplo 78

(S)-6-(2-Etil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 78)

10 El compuesto 78 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ar obtenido en el Ejemplo de referencia 30.

ESI-MS: m/z 405 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,56-1,73 (m, 1H), 1,81-2,27 (m, 3H), 3,00-3,05 (m, 3H), 3,53-4,14 (m, 7H), 5,39 (s a, 1H), 6,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,6H), 6,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,4H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 2H), 8,40-8,49 (m, 1H), 8,76-8,92 (m, 1H).

15 Ejemplo 79

(S)-2-Amino-6-(2-etil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 79)

20 El compuesto 79 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto ar obtenido en el Ejemplo de referencia 30.

ESI-MS: m/z 391 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,53-1,71 (m, 1H), 1,80-2,36 (m, 3H), 3,42-4,14 (m, 8H), 5,33 (s a, 2H), 6,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,6H), 6,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,4H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 8,40-8,45 (m, 1H), 8,80 (s, 0,6H), 8,86 (s, 0,4H).

25 Ejemplo 80

(S)-2-Amino-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 80)

30 El compuesto 80 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 44, usando (S)-6-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-2-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (270 mg, 0,663 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 17. ESI-MS: m/z 377 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,55-1,71 (m, 1H), 1,81-2,23 (m, 3H), 3,56-4,17 (m, 8H), 5,15 (s a, 2H), 6,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,6H), 6,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,4H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 8,40-8,45 (m, 1H), 8,82 (s, 0,6H), 8,87 (s, 0,4H).

Ejemplo 81

40 (S)-2-Etilamino-6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 81)

El compuesto 81 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto as obtenido en el Ejemplo de referencia 31.

45 ESI-MS: m/z 407 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,19-1,30 (m, 3H), 1,53-1,74 (m, 1H), 1,78-2,27 (m, 3H), 2,70-3,20 (m, 5H), 3,40-4,10 (m, 9H), 5,52 (s a, 1H), 7,20-7,32 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 8,72-8,87 (m, 1H).

Ejemplo 82

50 (S)-6-(2-Metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 82)

55 El compuesto 82 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto as obtenido en el Ejemplo de referencia 31.

ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,54-1,77 (m, 1H), 1,80-2,27 (m, 3H), 2,70-3,11 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,40-4,09 (m, 7H), 5,20 (s a, 1H), 7,21-7,33 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 8,75-8,88 (m, 1H).

Ejemplo 83

60 (S)-2-Etilamino-6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 83)

65 El compuesto 83 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto at obtenido en el Ejemplo de referencia 32.

ESI-MS: m/z 407 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,54-2,27 (m, 4H), 2,47-2,97 (m, 4H), 3,30-3,61 (m, 5H), 3,70-4,12 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 6,84-7,00 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 1H), 8,73-8,83 (m, 1H).

Ejemplo 84

(S)-6-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 84)

El compuesto 84 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto at obtenido en el Ejemplo de referencia 32.

ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,57-1,98 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,47-3,05 (m, 7H), 3,35-3,39 (m, 3H), 3,49-4,09 (m, 5H), 5,34 (s a, 1H), 6,84-7,00 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 1H), 8,75-8,86 (m, 1H).

Ejemplo 85

(S)-2-Amino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 85)

El compuesto 85 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 44, usando (S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (0,100 g, 0,245 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 15. ESI-MS: m/z 378 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,62 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,66-4,15 (m, 4,5H), 4,59 (m, 0,5H), 4,96 (s a, 2H), 7,21 (dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz, 0,5H), 7,30 (dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz, 0,5H), 7,65-7,79 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,84 (s, 0,5H), 8,88 (s, 0,5H).

Ejemplo 86

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 86)

El compuesto 86 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto au en el Ejemplo de referencia 33.

ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,72-4,15 (m, 6,5H), 4,58 (m, 0,5H), 5,07 (s a, 1H), 7,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,64-7,77 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,83 (s, 0,5H), 8,86 (s, 0,5H).

Ejemplo 87

(S)-6-(3-Etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 87)

El compuesto 87 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto aq en el Ejemplo de referencia 29. ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,74-4,15 (m, 6,5H), 4,58 (m, 0,5H), 5,05 (s a, 1H), 7,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,64-7,77 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,84 (s, 0,5H), 8,87 (s, 0,5H).

Ejemplo 88

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 88)

El compuesto 88 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto av en el Ejemplo de referencia 34.

ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,70-4,13 (m, 4,5H), 4,58 (m, 0,5H), 5,12 (s a, 1H), 7,14 (dd, $J = 1,1, 7,3$ Hz, 0,5H), 7,23 (dd, $J = 1,1, 7,3$ Hz, 0,5H), 7,54-7,75 (m, 2H), 8,83 (s, 0,5H), 8,86 (s, 0,5H).

Ejemplo 89

(S)-6-(2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 89)

El compuesto 89 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto av en el Ejemplo de referencia 34.

ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 3,73-4,13 (m, 4,5H), 4,60 (m, 0,5H), 5,05 (s a, 1H), 7,14 (dd, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,23 (dd, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,55-7,75 (m, 2H), 8,84 (s, 0,5H), 8,86 (s, 0,5H).

5 Los siguientes Ejemplos 90-114 son solamente para referencia.

Ejemplo 90

10 (S)-3-(2-Etilamino-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-6-metiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 90)

El compuesto 90 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto aw obtenido en el Ejemplo de referencia 35.

15 ESI-MS: m/z 411 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,56-1,76 (m, 1H), 1,78-2,13 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,71-4,02 (m, 5H), 6,05 (s a, 1H), 6,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 91

20 (S)-6-Metil-3-(2-metilamino-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 91)

El compuesto 91 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto aw obtenido en el Ejemplo de referencia 35.

25 ESI-MS: m/z 397 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,48-1,97 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,71-4,01 (m, 5H), 5,23 (s a, 1H), 6,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 92

30 (S)-3-(2-Amino-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-6-metiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 92)

35 El compuesto 92 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto aw obtenido en el Ejemplo de referencia 35.

ESI-MS: m/z 383 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,55-1,74 (m, 1H), 1,77-2,12 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,70-4,01 (m, 5H), 5,11 (s a, 2H), 6,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 93

40 (S)-6-(1,6-Dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-etilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 93)

45 El compuesto 93 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ax obtenido en el Ejemplo de referencia 36.

ESI-MS: m/z 408 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,55-1,74 (m, 1H), 1,79-2,12 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,67-4,00 (m, 5H), 4,16 (s, 3H), 6,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 94

50 (S)-6-(1,6-Dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 94)

55 El compuesto 94 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ax obtenido en el Ejemplo de referencia 36.

ESI-MS: m/z 394 $[M + H]^+$. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,50-1,68 (m, 1H), 1,69-2,04 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,60-3,95 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 6,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 7,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 95

60 (S)-2-Amino-6-(1,6-dimetil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 95)

65

El compuesto 95 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto ax obtenido en el Ejemplo de referencia 36.

ESI-MS: m/z 380 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,57-1,74 (m, 1H), 1,80-2,13 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71-3,92 (m, 5H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 6,02-6,48 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 96

(S)-3-Metil-7-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 96)

El compuesto 96 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ay obtenido en el Ejemplo de referencia 37.

ESI-MS: m/z 398 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,95-3,66 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H).

Ejemplo 97

(S)-7-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-3-metiltieno[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 97)

El compuesto 97 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ay obtenido en el Ejemplo de referencia 37.

ESI-MS: m/z 412 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,89-3,65 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 98

(S)-3-Metil-7-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 98)

El compuesto 98 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto az obtenido en el Ejemplo de referencia 38.

ESI-MS: m/z 398 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,88-3,74 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 99

(S)-7-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-3-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 99)

El compuesto 99 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto az obtenido en el Ejemplo de referencia 38.

ESI-MS: m/z 412 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,88-3,74 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,12-1,78 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 100

(S)-3-(2-Fluoroetil)-7-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 100)

El compuesto 100 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto ba obtenido en el Ejemplo de referencia 39.

ESI-MS: m/z 430 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,75 (dt, $J = 46,8, 4,4$ Hz, 2H), 4,41-4,19 (m, 3H), 3,97 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,91-3,70 (m, 3H), 3,01 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H).

Ejemplo 101

(S)-7-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(1H)-il)-3-(2-fluoroetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 101)

El compuesto 101 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto ba obtenido en el Ejemplo de referencia 39.

ESI-MS: m/z 444 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,75 (dt, J = 46,8, 4,4 Hz, 2H), 4,42-4,18 (m, 3H), 3,97 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 102

(S)-3-(2-Fluoroetil)-2-metil-7-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

(Compuesto 102)

El compuesto 102 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto bb obtenido en el Ejemplo de referencia 40.

ESI-MS: m/z 444 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,79 (dt, J = 47,5, 4,6 Hz, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,02 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,02 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H).

Ejemplo 103

(S)-7-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-3-(2-fluoroetil)-2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Compuesto 103)

El compuesto 103 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto bb obtenido en el Ejemplo de referencia 40.

ESI-MS: m/z 458 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,79 (dt, J = 47,2, 4,4 Hz, 2H), 4,53-4,38 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,01 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 104

(S)-5-Metil-3-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Compuesto 104)

El compuesto 104 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto bc obtenido en el Ejemplo de referencia 41.

ESI-MS: m/z 397 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,63-4,07 (m, 1H), 4,07-3,60 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,07-1,77 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H).

Ejemplo 105

(S)-3-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-5-metiltieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Compuesto 105)

El compuesto 105 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto bc obtenido en el Ejemplo de referencia 41.

ESI-MS: m/z 411 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,65-4,09 (m, 1H), 4,09-3,59 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 106

(S)-5-Metil-3-(2-(metilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Compuesto 106)

El compuesto 106 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto bd obtenido en el Ejemplo de referencia 42.

ESI-MS: m/z 381 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H).

Ejemplo 107

(S)-3-(2-(Etilamino)-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Compuesto 107)

El compuesto 107 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto bd obtenido en el Ejemplo de referencia 42.

ESI-MS: m/z 395 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,88-3,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,06-1,82 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 108

(S)-(2-Amino-5-oxo-7a,8,9,10-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6(7H)-il)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (Compuesto 108)

El compuesto 108 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto bd obtenido en el Ejemplo de referencia 42.

ESI-MS: m/z 367 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,95 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 109

(S)-6-(3,7-Dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona

(Compuesto 109)

El compuesto 109 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto be obtenido en el Ejemplo de referencia 43.

ESI-MS: m/z 395 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,88-3,70 (m, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,08-1,84 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 110

(S)-6-(3,7-Dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(etilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 110)

El compuesto 110 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando el compuesto be obtenido en el Ejemplo de referencia 43.

ESI-MS: m/z 409 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,88-3,71 (m, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 111

(S)-2-Amino-6-(3,7-dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 111)

El compuesto 111 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 44, usando el compuesto be obtenido en el Ejemplo de referencia 43.

ESI-MS: m/z 381 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,92 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 5H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 112

(S)-6-(3-Metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metilamino)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 112)

Etapas 1

Se añadieron sucesivamente tolueno (4 ml), N,N'-dimetiletilendiamina (0,243 ml, 2,28 mmol) y yoduro de cobre (I) (207 mg, 1,09 mmol) a una mezcla de (S)-2-metil-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-

a[1,4]diazepin-5-ona (408 mg, 1,63 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 del documento WO2008/149834, el compuesto bf (415 mg, 1,09 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 44, y carbonato potásico (450 mg, 3,26 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar (S)-6-(3-metil-4-oxo-7-tosil-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (197 mg, 33%).

ESI-MS: m/z 552 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,12-1,83 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 1H).

Etapas 2

Se suspendió (S)-6-(3-Metil-4-oxo-7-tosil-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (195 mg, 0,353 mmol) obtenida en la etapa 1 en THF (3 ml), y se añadieron una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (3,53 ml, 3,53 mmol) y 2-propanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de neutralizar la mezcla de reacción mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se añadió agua al residuo obtenido concentrando la mezcla a presión reducida. La materia insoluble se recogió por filtración, y se lavó con agua y éter dietílico para dar (S)-6-(3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (141 mg, 100%).

ESI-MS: m/z 398 $[M + H]^+$. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 11,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H).

Etapas 3

Se disolvió (S)-6-(3-Metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (137 mg, 0,345 mmol) obtenida en la etapa 2 en diclorometano (3 ml), y se añadió m-CPBA (101 mg, 0,379 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo después de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo.

Etapas 4

La mitad del residuo obtenido en la etapa 3 se disolvió en THF (1 ml), y se añadió una solución 2 mol/l de metilamina/THF (1 ml, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo después de añadir salmuera saturada. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por HPLC (solución acuosa 0,01 mol/l de acetato amónico/metanol) para dar el Compuesto 112 (11,4 mg, 2 etapas al 17%).

ESI-MS: m/z 381 $[M + H]^+$. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 11,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,16-6,82 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,80-3,54 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 113

(S)-2-(Etilamino)-6-(3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 113)

La mitad del residuo obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 112 se disolvió en THF (1 ml), y se añadió una solución 2 mol/l de etilamina/THF (1 ml, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo después de añadir salmuera saturada. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por HPLC (solución acuosa 0,01 mol/l de acetato amónico/metanol) para dar el Compuesto 113 (11,2 mg, 2 etapas al 16%).

ESI-MS: m/z 395 $[M + H]^+$. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 11,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,27-6,88 (m, 2H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,89-3,54 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 1H), 1,18-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 114

(S)-2-Metilamino-6-(3-metil-4-oxo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 114)

El compuesto 114 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 34, usando el compuesto bg en el Ejemplo de referencia 45.

ESI-MS: m/z 398 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,79 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,71-3,92 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 5,62 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 115

(7a*S*,9*R*)-2-Etilamino-9-fluoro-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4- β]pirrolo[1,2- a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 115)

Etapas 1

Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado (3,0 g, 12,9 mmol) en 2,2-dimetoxietano (43 ml). Después de enfriar la mezcla a $-20^\circ C$, se añadieron cloroformiato de isobutilo (1,86 ml, 14,2 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,56 ml, 14,2 mmol), y la mezcla se agitó a $-20^\circ C$ durante 30 minutos. Después de eliminar el precipitado por filtración, el filtrado se enfrió a $-20^\circ C$, y se añadió una solución acuosa de borohidruro sódico (0,535 g, 14,2 mmol) (15 ml). La mezcla se agitó a $-20^\circ C$ durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3/1) para dar 4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (2,81 g, cuant.). ESI-MS: m/z 120 $[M - Boc + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, $80^\circ C$) δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,44 (ddd, $J = 3,3, 13,2, 35,9$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 5,9, 11,7$ Hz, 1H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,09 (ddd, $J = 4,0, 4,0, 53,1$ Hz, 1H).

Etapas 2

Se disolvió 4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (2,81 g, 12,8 mmol) obtenido en la etapa 1 en tolueno (64 ml), y se añadieron *N*-Boc-2-nitrobencenosulfonamida (5,81 g, 19,2 mmol), trifenilfosfina (5,04 g, 19,2 mmol) y una solución al 40% de dietilazodicarboxilato/tolueno (7,61 ml, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a $65^\circ C$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se retiró por filtración. Después de añadir una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico al filtrado, la mezcla se extrajo con tolueno, y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-nitrofenilsulfonamido)metil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (2,92 g, 45%). ESI-MS: m/z 504 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, $80^\circ C$) δ (ppm): 1,37 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 2,16 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,47 (ddd, $J = 4,0, 13,2, 33,4$ Hz, 1H), 3,88-4,01 (m, 2H), 4,17 (dd, $J = 5,5, 14,7$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 5,17 (d a, $J = 53,9$ Hz, 1H), 7,64-7,74 (m, 3H), 8,30 (m, 1H).

Etapas 3

Se disolvió 2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-nitrofenilsulfonamido)metil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (2,79 g, 5,54 mmol) obtenido en la etapa 2 en acetato de etilo (15 ml), y se añadió 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar *N*-(((2*S*,4*R*)-4-fluoropirimidin-2-il)metil)-2-nitrobencenosulfonamida (1,41 g, 75%). ESI-MS: m/z 304 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, $80^\circ C$) δ (ppm): 1,94 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,30-3,67 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 5,41 (ddd, $J = 3,3, 3,3, 52,8$ Hz, 1H), 7,85-7,99 (m, 3H), 8,09 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H).

Etapas 4

Se disolvió *N*-(((2*S*,4*R*)-4-Fluoropirimidin-2-il)metil)-2-nitrobencenosulfonamida (1,41 g, 4,15 mmol) obtenida en la etapa 3 en 1,4-dioxano (21 ml), y se añadieron 4-cloro-2-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,93 g, 8,30 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,90 ml, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/1) para dar 4-((2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-((2-nitrofenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,01 g, 97%). ESI-MS: m/z 304 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, $80^\circ C$) δ (ppm): 1,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,17-2,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,10 (ddd, $J = 2,6, 13,5, 20,5$ Hz, 1H), 3,45-3,65 (m, 2H), 3,89 (ddd, $J = 2,9, 13,6, 40,0$ Hz, 1H), 4,33 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,23 (ddd, $J = 2,9, 2,9, 52,4$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J = 4,8, 7,7$ Hz, 1H), 7,67-7,83 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Etapas 5

Se disolvió 4-((2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-((2-nitrofenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,01 g, 4,02 mmol) obtenido en la etapa 4 en etanol (20 ml), y se añadieron ácido mercaptoacético (1,12 ml, 16,1

mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU)(4,85 ml, 32,2 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar (7aS, 9R)-9-fluoro-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (0,841 g, 78%).

ESI-MS: m/z 269 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 1,86 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,35 (ddd, J = 3,7, 8,1, 15,0 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J = 1,1, 8,4, 15,0 Hz, 1H), 4,01-4,23 (m, 3H), 5,31 (ddd, J = 3,3, 3,3, 52,8 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H).

Etapas 6

El compuesto 115 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 1 y 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando (7aS, 9R)-9-fluoro-2-(metiltio)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 5, y el compuesto e obtenido en el Ejemplo de referencia 5.

ESI-MS: m/z 424 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,76 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,91-4,26 (m, 4H), 4,64 (m, 1H), 5,20 (s a, 1H), 5,29 (ddd, J = 3,3, 52,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 116

(7aS,9S)-9-Fluoro-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 116)

El compuesto 116 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 115 usando ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico, en lugar de usando ácido (2S,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico.

ESI-MS: m/z 410 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,13 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,26 (d a, J = 53,7 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 117

(7aS,9S)-2-Etilamino-9-metoxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 117)

Etapas 1

Se disolvió carbonato de di-*terc*-butilo (15,8 g, 72,4 mmol) en THF (40 ml), y se añadieron ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado (10,0 g, 76,0 mmol) y una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y se lavó con acetato de etilo. Después de ajustar el pH a 3 añadiendo 1 mol/l de ácido clorhídrico a la capa acuosa, la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en 2,2-dimetoxietano (70 ml) y se enfrió a -20 °C. Después, se añadieron cloroformiato de isobutilo (9,51 ml, 72,4 mmol) y *N*-metilmorfolina (7,96 ml, 72,4 mmol), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos. Después de eliminar el precipitado por filtración, el filtrado se enfrió a 20 °C, y se añadió una solución acuosa de borohidruro sódico (2,74 g, 72,4 mmol) (60 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, tras añadir una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo (12,3 g, 78%). ESI-MS: m/z 118 [M - Boc + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 1,43 (s, 9H), 1,66 (m a, 1H), 2,01 (m, 1H), 3,33-3,73 (m. 5H), 4,14 (m, 1H), 4,35 (m a, 1H), 5,25 (d a, J = 6,5 Hz, 1H).

Etapas 2

Se disolvió 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo (3,0 g, 13,8 mmol) obtenido en la etapa 1 en diclorometano (70 ml), y se añadieron cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,71 g, 18,0 mmol), trietilamina (2,50 ml, 18,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,169 g, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 2/1) para dar 2-((*terc*-butildimetilsililo)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo (3,52 g, 77%).

ESI-MS: m/z 232 [M - Boc + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 0,05 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,43 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,96 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,45 (d a, J = 3,7 Hz, 2H), 3,64 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,46 (m, 1H).

5 Etapa 3

Se disolvió 2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (2,0 g, 6,03 mmol) obtenido en la etapa 2 en DMF (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió hidruro sódico al 60% (0,314 g, 7,84 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Después de añadir yoduro de metilo (0,745 ml, 12,1 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó añadiendo acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 10/1) para dar 2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (1,96 g, 94%).

ESI-MS: m/z 246 [M - Boc + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 5,1, 11,4 Hz, 1H), 3,52 (m a, 1H), 3,63 (dd, J = 2,6, 9,9 Hz, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,90-4,03 (m, 2H).

20 Etapa 4

Se disolvió 2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (1,96 g, 5,67 mmol) obtenido en la etapa 3 en THF (28 ml), y se añadió una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio/THF (11,3 ml, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/1) para dar 2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (1,29 g, 98%).

ESI-MS: m/z 132 [M - Boc + H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 1,47 (s, 9H), 1,73 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 4,4, 11,7 Hz, 1H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 2,9, 11,7 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,01 (m, 1H).

30 Etapa 5

El compuesto 117 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 115, usando 2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo obtenido en la etapa 4. ESI-MS: m/z 436 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,84-4,03 (m, 4H), 4,49 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 118

(7*aS*,9*R*)-2-Etilamino-9-hidroxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 118)

Etapa 1

Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico disponible en el mercado (10 g, 43,2 mmol) en DMF (108 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadieron carbonato potásico (17,9 g, 130 mmol) y yoduro de metilo (4,06 ml, 64,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en DMF (108 ml), y se añadieron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (13,0 g, 80,0 mmol) e imidazol (11,8 g, 173 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar 2-metil-4-(*tert*-butildimetilsililo)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo (15,3 g, 98%).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,07 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,38 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 5,1, 11,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,33-4,46 (m, 2H).

60 Etapa 2

Se disolvió hidruro de litio y aluminio (0,739 g, 19,5 mmol) en THF (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió una solución THF (30 ml) de 2-metil-4-(*tert*-butildimetilsililo)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo (7,0 g, 19,5 mmol) obtenido en la etapa 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo después de añadir una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró

a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 5/1), para dar 4-((*tert*-butildimetilsililo)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo (4,62 g, 72%). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,08 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 4,4, 11,4 Hz, 1H), 3,46 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,31 (m, 1H).

Etapa 3

Se disolvió 4-((*tert*-butildimetilsililo)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo (5,29 g, 16,0 mmol) obtenido en la etapa 2 en tolueno (80 ml), y se añadieron *N*-*tert*-butiloxycarbonil-2-nitrobenzenosulfonamida (7,24 g, 23,9 mmol), trifenilfosfina (6,28 g, 23,9 mmol) y una solución al 40% de dietilazodicarboxilato/tolueno (9,47 ml, 23,9 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración. Después de añadir una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico al filtrado, la mezcla se extrajo con tolueno, y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3/1).

El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml), y se añadió una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar *N*-(((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,58 g, 29%). ESI-MS: m/z 338 [M + H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,79 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 7,83-7,98 (m, 3H), 8,09 (m, 1H), 8,37 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H).

Etapa 4

Se disolvió *N*-(((2*S*,4*R*)-4-Hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,58 g, 4,68 mmol) obtenida en la etapa 3 en 1,4-dioxano (31 ml), y se añadieron 4-cloro-2-metil-5-pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,18 g, 9,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,27 ml, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/4) para dar 4-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,22 g, cuant.). ESI-MS: m/z 498 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,85 (dd a, J = 1,8, 12,8 Hz, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 3,3, 12,5 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Etapa 5

Se disolvió 4-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,15 g, 4,32 mmol) obtenido en la etapa 4 en DMF (43 ml), y se añadieron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,30 g, 8,64 mmol) e imidazol (1,18 g, 17,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/1) para dar 4-((2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsililo)-2-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,51 g, 95%). ESI-MS: m/z 612 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 0,02 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 3,3, 11,7 Hz, 1H), 4,28-4,43 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,49 (s, 1H).

Etapa 6

Se disolvió 4-((2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butildimetilsililo)-2-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,51 g, 4,10 mmol) obtenido en la etapa 5 en etanol (27 ml), y se añadieron ácido mercaptoacético (0,855 ml, 12,3 mmol) y DBU (3,71 ml, 24,6 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar (7*aS*,9*R*)-9-((*tert*-butildimetilsililo)-2-metiltio-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (1,37 g, 88%). ESI-MS: m/z 381 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 80 °C) δ (ppm): 0,08 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,73 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,29 (ddd, J = 3,7, 8,1, 14,7 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 8,1, 14,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 1,5, 13,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,42 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H).

Etapa 7

Un compuesto obtenido de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34 usando (7*aS*,9*R*)-9-((*tert*-butildimetilsililo)-2-metiltio-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la

etapa 6 y el compuesto e obtenido en el Ejemplo de referencia 5 se trató con una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio/THF, después el compuesto 118 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35.

ESI-MS: m/z 422 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 80 °C) δ (ppm): 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,72 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,60 (s a, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 119

10 (7aS,9S)-2-Etilamino-9-hidroxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 119)

Etapa 1

15 Un compuesto obtenido de la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo 34 usando (7aS,9R)-9-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 6 del Ejemplo 118 y el compuesto e obtenido en el Ejemplo de referencia 5 se disolvió en THF (10 ml). Después, se añadieron ácido 4-nitrobenzoico (252 mg, 1,51 mmol), trifenilfosfina (395 mg, 1,51 mmol) y una solución al 40% de dietilazodicarboxilato/tolueno (0,685 ml, 1,51 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La
20 mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar (7aS,9S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-9-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-
25 pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (397 mg, 73%).
ESI-MS: m/z 574 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 2,08 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,06-4,38 (m, 4H), 5,65 (m, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19-8,37 (m, 4H), 8,98 (s, 1H).

Etapa 2

30 Se disolvió (7aS,9S)-6-(3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-9-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (947 mg, 1,65 mmol) obtenida en la etapa 1 en metanol (8,2 ml), y se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (3,3 ml, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con
35 cloroformo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar (7aS,9S)-9-hidroxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (317 mg, 45%).
40 ESI-MS: m/z 425 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 80 °C) δ : 1,79 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,68 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,90-4,14 (m, 3H), 4,42-4,59 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 7,3, 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H).

Etapa 3

45 El compuesto 119 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando (7aS,9S)-9-hidroxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona obtenida en la etapa 2.
ESI-MS: m/z 422 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,76 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,79-4,13 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 5,41 (s a, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).
50

Ejemplo 120

55 (7aS,9S)-2-Etilamino-9-metoxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (Compuesto 120)

Etapa 1

60 Se disolvió (7aS,9S)-9-Hidroxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5H-pirimido[5,4-f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5-ona (113 mg, 0,266 mmol) obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 119 en DMF (2,7 ml), y se añadió hidruro sódico al 60% (13,0 mg, 0,319 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de añadir yoduro de metilo (0,050 ml, 0,319 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de añadir una solución acuosa saturada cloruro de amonio, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
65 magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para dar (7a*S*,9*S*)-9-metoxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (45,0 mg, 39%).

ESI-MS: m/z 439 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,78 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,00-4,14 (m, 4H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,9, 7,7$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H).

Etapa 2

El compuesto 120 se obtuvo de la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo 34, y el Ejemplo 35, usando (7a*S*,9*S*)-9-metoxi-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metiltio-6,7,7a,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (27,0 mg, 0,062 mmol) obtenida en la etapa 1.

ESI-MS: m/z 436 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,86-4,10 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 121

Comprimido (Compuesto 39)

Los comprimidos que tienen los siguientes ingredientes se preparan de acuerdo con el método convencional. El Compuesto 39 (40 g), la lactosa (286.8 g) y el almidón de patata (60 g) se mezclan, y se le añade una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa utilizando un método convencional, se granula, se seca, y se dimensiona para formar gránulos de compresión. Se añade estearato de magnesio (1,2 g) y se mezcla con los gránulos de compresión, y la mezcla se comprime en comprimidos usando una máquina de fabricación de comprimidos con un mortero que tiene un diámetro de 8 mm (Kikusui, Modelo RT-15) (que contiene 20 mg de principio activo por comprimido).

[Tabla 14]

Tabla 14

| Formulación | |
|-----------------------|----------|
| Compuesto 39 | 20 mg |
| lactosa | 143,4 mg |
| almidón de patata | 30 mg |
| hidroxipropilcelulosa | 6 mg |
| estearato de magnesio | 0,6 mg |
| | 200 mg |

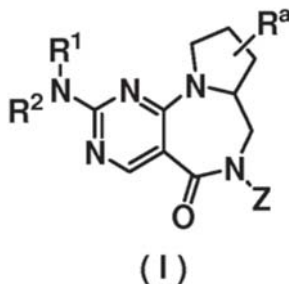
Aplicabilidad industrial

El compuesto (I) tiene afinidad por la proteína $\alpha_2\delta$, y se puede usar como agente terapéutico y/o preventivo para enfermedades tales como el dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, dolor diabético, neuralgia posherpética, dolor fantasma, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, dolor relacionado con el VIH, síndrome de fibromialgia, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, dolor postoperatorio, dolor después de la extracción de dientes, dolor musculoesquelético crónico, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor menstrual, y similares), migraña, prurito, síntomas del tracto urinario inferior, síndrome del intestino irritable, epilepsia, síndrome de las piernas inquietas, sofocos, trastornos del estado de ánimo, y trastornos del sueño, y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[Fórmula química 13]



en la que R^a representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alcoxi en el que el resto alquilo es lineal o ramificado y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o cicloalquilo, o R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente al mismo para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, y Z representa un grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos se condensan entre sí, en la que;

el alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^X R^Y$, alcanoilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, en la que los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes;

Z está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^X R^Y$, alcanoilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀, o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀;

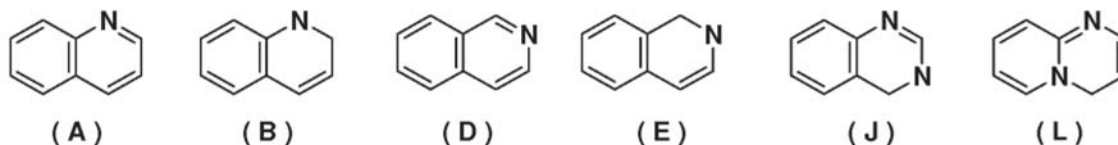
R^X , R^Y , R^{Xb} y R^{Yb} pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, o aralquilocarbonilo C₇₋₁₆;

en la que el alquilo C₁₋₁₀, el resto alquilo C₁₋₁₀ del alcoxi C₁₋₁₀, alcanoiloxi C₂₋₁₁, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, alcanoilo C₂₋₁₁, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanoiloxi C₂₋₁₁, aroiloxi C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, $-NR^X R^Y$, alcanoilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ o dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀, en la que los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes.

2. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^a es un átomo de hidrógeno.

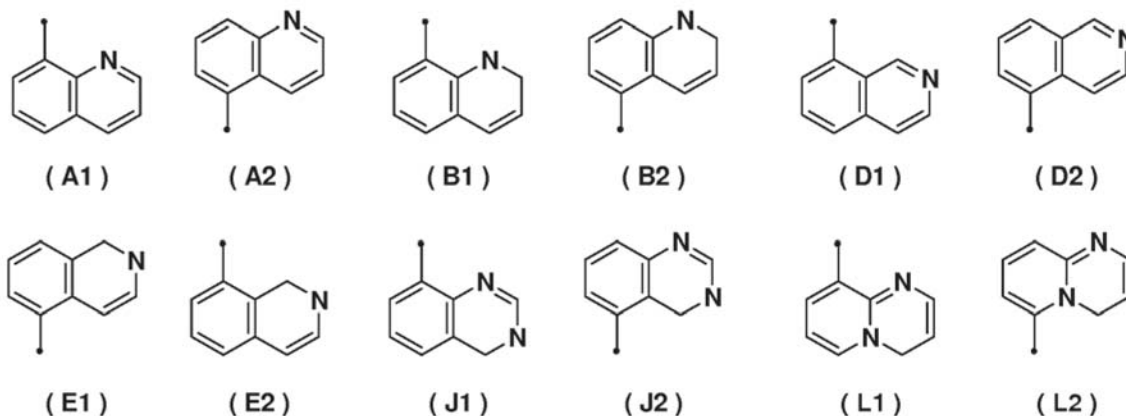
3. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el resto del anillo heterocíclico bicíclico del grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí es un anillo heterocíclico representado por la siguiente fórmula (A), (B), (D), (E), (J), o (L),

[Fórmula química 15]



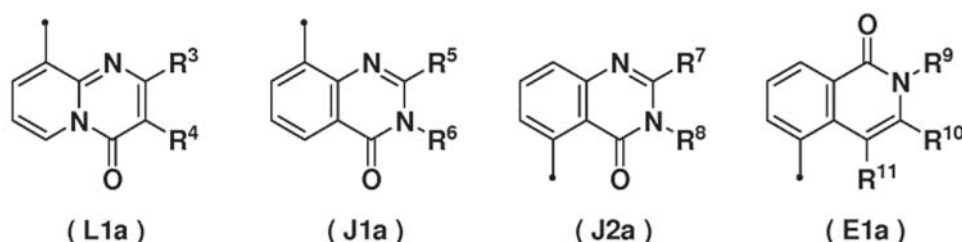
4. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (A1), (A2), (B1), (B2), (D1), (D2), (E1), (E2), (J1), (J2), (L1), o (L2),

[Fórmula química 17]



5. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a), (J1a), (J2a), o (E1a),

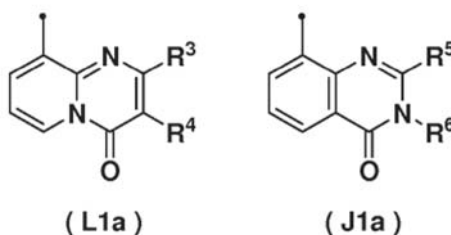
[Fórmula química 18]



en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, en la que el alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tiene sustituyentes seleccionados de acuerdo con las definiciones de la reivindicación 1.

6. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el grupo heterocíclico bicíclico en el que dos anillos de seis miembros opcionalmente sustituidos están condensados entre sí, es un grupo representado por la siguiente fórmula (L1a) o (J1a),

[Fórmula química 19]



en la que R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen las mismas definiciones que se han descrito en la reivindicación 5.

7. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^1 es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

8. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es uno cualquiera de:

- 5 (S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-etilamino-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 7),
(S)-6-(2,3-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il)-2-metilamino-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 8),
(S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 10),
10 (S)-2-etilamino-6-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 11),
(S)-6-(3-etil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-metilamino-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 14),
(S)-2-etilamino-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 15),
15 (S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(metilamino)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 38),
(S)-6-(3-(3-(dimetilamino)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-(etilamino)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 39),
20 (S)-2-etilamino-6-(2-(metoximetil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 65), y
(S)-6-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-2-propilamino-6,7,7*a*,8,9,10-hexahidro-5*H*-pirimido[5,4-*f*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-ona (compuesto 71).
- 25 9. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor diabético.
10. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.
- 30 11. Uso del compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para una fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor diabético.
12. Uso del compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para una fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor.
- 35