(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 882 066**

(51) Int. CI.:

C07D 495/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2017 PCT/US2017/017848**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17142881**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2017 E 17708046 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3416969**

(54) Título: **1,4-oxazepinas fusionadas y análogos relacionados como inhibidores de bromodominio BET**

(30) Prioridad:

15.02.2016 US 201662295271 P
13.09.2016 US 201662393897 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2021

(73) Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer, 1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590 , US

(72) Inventor/es:

WANG, SHAOMENG;
ZHOU, BING;
HU, YANG;
YANG, CHAO-YIE y
QIN, CHONG

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

1,4-oxazepinas fusionadas y análogos relacionados como inhibidores de bromodominio BET

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

[0001] La presente divulgación proporciona inhibidores de bromodominio BET y métodos terapéuticos de tratamiento de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de uno o más bromodominios BET proporciona un beneficio.

Técnica anterior

[0002] Los genomas de organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las largas hebras de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octámero de proteínas histonas (que generalmente comprenden dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma, que luego se comprime aún más para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible una gama de diferentes estados de condensación, y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular. La estructura de la cromatina juega un papel crítico en la regulación de la transcripción de genes, que no puede ocurrir de manera eficiente a partir de cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, en particular las histonas H3 y H4. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación.

[0003] Acetilación de histonas por lo general se asocia con la activación de la transcripción de genes, cuando la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histona cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilada dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios distintos pequeños (aproximadamente 110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se unen a la lisina acetilada que reside comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios, que tienen una variedad de funciones dentro de la célula.

[0004] La familia BET de proteínas que contienen bromodominio ("bromodominios BET") incluye cuatro proteínas, es decir, BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t, que contienen bromodominios tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando así la especificidad de la interacción. BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos de forma activa y pueden participar en la facilitación del alargamiento transcripcional, mientras que BRD4 puede participar en el reclutamiento del complejo pTEF-β en genes inducibles, lo que da como resultado la fosforilación de la ARN polimerasa y un aumento de la producción transcripcional. BRD4 o BRD3 también pueden fusionarse con NUT (proteína nuclear en los testículos) formando nuevos oncogenes de fusión, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial. Los datos sugieren que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis. BRD-t se expresa de forma única en los testículos y el ovario. Se ha informado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular, y se ha demostrado que permanecen en un complejo con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus utilizan estas proteínas para unir sus genomas a la cromatina de la célula huésped como parte del proceso de replicación viral.

[0005] Una discusión de las proteínas BET se puede encontrar en el documento WO 2012/075456, WO 2012/075383 y WO 2011/054864. Se puede encontrar una discusión de los inhibidores de bromodominio BET, p. ej., I-BET-151 e I-BET-762, en Delmore et al., Cell 146: 904-917 (2011) y Seal et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22: 2968-2972 (2012). Los inhibidores de moléculas pequeñas de los bromodomios BET tienen potencial terapéutico para el tratamiento de muchas enfermedades y afecciones en las que los bromodomios BET tienen un papel, incluido el cáncer. Los inhibidores de bromodominio BET se describen en las siguientes patentes estadounidenses: US 8044042, US 8476260, US 8114995, US 8557984 y US 8580957; las siguientes publicaciones de solicitudes de patente de EE. UU: US 20120059002, US 20120208800, US 2012202799, US 2012252781, US 20130252331, US 20140011862, US 20130184264, US 2013079335, US 20140011862, US 20140005169, US 20130331382, US 20130281450, US 20100286127 y US 20140256706; y las siguientes solicitudes internacionales: WO 1998011111, WO 2006129623, WO 2008092231, WO 2009084693, WO 2009158404, WO 2010123975, WO 2011054843, WO 2011054844, WO 2011054845, WO 2011054846, WO 2011054848, WO 2011143651, WO 201114366960, WO 201114366960, WO 2012075383, WO 2012116170, WO 2012151512, WO 2012174487, WO 2013024104, WO 2013027168, WO 2013030150, WO 2013033268, WO 2013097601 y WO 2014164596.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] En un aspecto, la presente descripción proporciona 1,4-oxazepinas y análogos relacionados representados por cualquiera de las Fórmulas **I-XII**, a continuación, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, denominados colectivamente en el presente documento como "compuestos de la divulgación". Compuestos de la descripción son inhibidores de bromodominios BET que se unen a bromodominios BET y funcionan como antagonistas

de bromodominios BET y/o productos intermedios sintéticos que se pueden utilizar para preparar inhibidores de bromodominios BET. Los compuestos de la divulgación que inhiben los bromodomios BET son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la inhibición de los bromodomios BET, p. ej., BRD2, BRD3, BRD4, BRDt, o una isoforma o mutante de los mismos, proporciona un beneficio.

[0007] En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos de tratamiento de una afección o enfermedad mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un individuo, p. ej., un ser humano, en necesidad del mismo. La enfermedad o afección de interés se puede tratar mediante la inhibición de los bromodominios BET, p. ej., un cáncer, un trastorno autoinmune crónico, una afección inflamatoria, un trastorno proliferativo, sepsis o una infección viral. También se proporcionan métodos para prevenir la proliferación de células proliferantes no deseadas, tales como cáncer, en un sujeto que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un sujeto con riesgo de desarrollar una afección caracterizada por proliferación de células no deseadas. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación reducen la proliferación de células no deseadas al inducir la apoptosis en esas células.

[0008] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir bromodominios BET en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.

[0009] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0010] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un Compuesto de la Divulgación y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso para tratar enfermedades o condiciones en las que la inhibición de bromodominios BET proporciona un beneficio, p. ej., cáncer.

[0011] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende: (a) un compuesto de la invención; (b) un segundo agente terapéuticamente activo; y (c) opcionalmente un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0012] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de interés, p. ej., el cáncer.

[0013] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección de interés, p. ej., cáncer.

[0014] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un kit que comprende un Compuesto de la Divulgación, y, opcionalmente, una composición envasada que comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección de interés, y un prospecto que contiene direcciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, p. ej., cáncer.

[0015] En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos de preparación de compuestos de la descripción, p. ej., compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas **I-XII.**

[0016] Formas de realización y ventajas de la divulgación adicionales se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y fluirá a partir de la descripción, o puede aprenderse por la práctica de la descripción. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

[0017] Ha de entenderse que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativos, y no son restrictivos de la invención como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018]

La Fig. 1 es un gráfico de líneas que muestra actividad antitumoral *in vivo* del Comp. Nº 85 en el modelo de crecimiento tumoral de xenoinjerto MDA-MB-231 en ratones.
La Figura 2 es un gráfico de líneas que muestra el peso del animal después de la administración de Comp. Nº 85 en ratones.

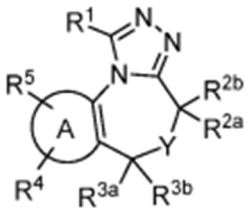
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0019] Los compuestos de la descripción son inhibidores de proteínas de bromodominio BET y/o productos intermedios sintéticos utilizados para preparar inhibidores de proteínas de bromodominio BET.

[0020] La propia invención está definida en las reivindicaciones adjuntas. Ciertas realizaciones en la descripción siguiente

y anterior son solo para fines ilustrativos.

[0021] En una realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula I:



I.

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido;
R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, opcionalmente sustituido C_{1-4} alquilo, y (alcoxicarbonil)alquilo, o
R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros;
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido; o
R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^7$, $-SR^{8a}$, $-S(=O)R^{8b}$, $-S(=O)_2R^{8c}$, $-C(=O)R^9$, (heteroaril)alquilo y alcoxialquilo;
R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y carboxamido; o
R^{6a} y R^{6b} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido;
R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo y carboxamido de 5 a 14 miembros;
R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en opcionalmente sustituido C_{1-4} alquilo, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 14 miembros, y heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;
R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 14 miembros;
R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, 5 a 14 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido de 14 miembros y amino;
R^9 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros, alcoxi y amino;
Y se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y $-NR^{10}$-;
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (C_{3-6} cicloalquilo)C_{1-4} alquilo, aralquilo, (alcoxicarbonil)alquilo, $-C(=O)R^{11}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$, y $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$;
R^{11} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido de miembros y aralquilo;
R^{12} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido de miembros y aralquilo;
R^{13} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido y aralquilo;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente C_{3-12} cicloalquilo sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido y aralquilo; o
R^{14a} y R^{14b} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

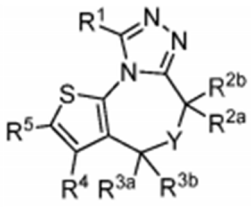


es un grupo tienilo condensado o fenilo condensado, en donde el grupo fenilo condensado está adicionalmente sustituido con R^{15}, y
R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido y alcoxi.

[0022] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^7$, $-SR^{8a}$, $-S(=O)R^{8b}$, $-S(=O)_2R^{8c}$, $-C(=O)R^9$, (heteroaril)alquilo y alcoxialquilo; y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido.

[0023] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^7$, $-SR^{8a}$, $-S(=O)R^{8b}$, $-S(=O)_2R^{8c}$, $-C(=O)R^9$ alquilo, (heteroarilo), y alcoxialquilo.

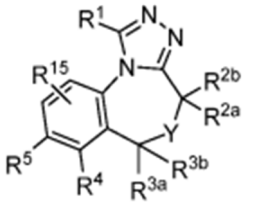
[0024] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **II:**



II,

y la sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, e Y son como se define en relación con la Fórmula **I.**

[0025] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **III:**



III,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^{15}, e Y son como se definieron en relación con la Fórmula **I.** en otra realización, R^{15} es hidrógeno.

[0026] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **IIII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno.

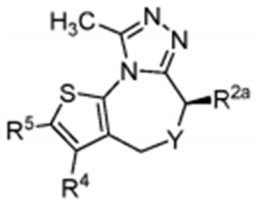
[0027] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las

Fórmulas **IIII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{2a} y R^{2b} se toman con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, y R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno. En otra realización, R^{2a} y R^{2b} se toman con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo.

[0028] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **IIII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, donde R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo, y R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno. En otra realización, R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno.

[0029] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **I-III,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^1 es C_{1-4} alquilo. En otra realización, R^1 es metilo.

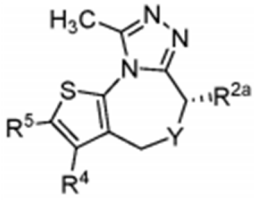
[0030] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **IV**



IV,

las sales farmacéuticamente aceptables y, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo y (alcoxicarbonilo)alquilo; y R^4, R^5 e Y son como se definen en relación con la Fórmula **I.** En otra realización, R^{2a} es C_{1-4} alquilo. En otra realización, R^{2a} es metilo.

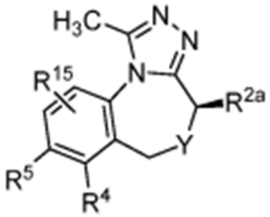
[0031] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **V:**



V,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo y (alcoxicarbonil)alquilo; y R^4, R^5 e Y son como se definen en relación con la Fórmula **I.** En otra realización, R^{2a} es C_{1-4} alquilo. En otra realización, R^{2a} es metilo.

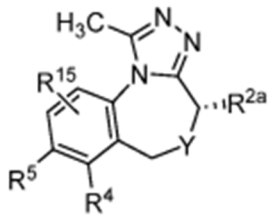
[0032] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **VI:**



VI,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo y (alcoxicarbonil)alquilo; y R^4, R^5, R^{15} e Y son como se definen en relación con la Fórmula **I.** En otra realización, R^{2a} es C_{1-4} alquilo. En otra realización, R^{2a} es metilo. En otra realización, R^{15} es hidrógeno.

[0033] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **VII:**

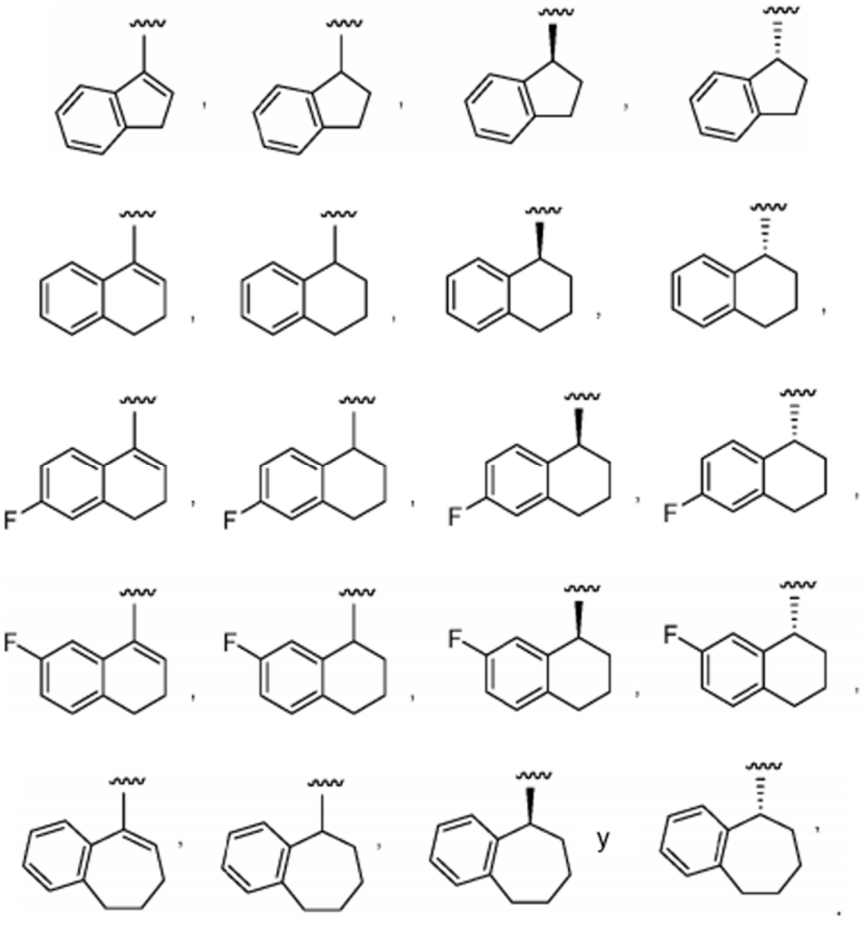


VII,

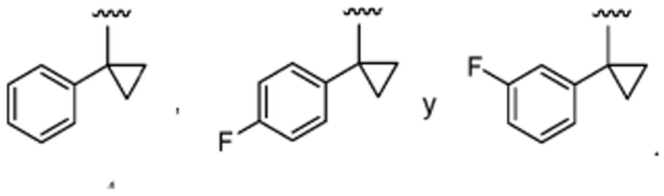
y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo y (alcoxicarbonil)alquilo; y R^4, R^5, R^{15} e Y son como se definen en relación con la Fórmula **I.** En otra realización, R^{2a} es C_{1-4} alquilo. En otra realización, R^{2a} es metilo. En otra realización, R^{15} es hidrógeno.

[0034] En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **I-VII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido y heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros. En otra realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-4} alquilo.

[0035] En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **I-VII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido, aralquilo, C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 3 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^7$, $-SR^{8a}$, $-S(=O)R^{8b}$, $-S(=O)_2R^{8c}$, $-C(=O)R^9$, (heteroaril)alquilo, y alcoxialquilo. En otra realización, R^4 es $-NR^{6a}R^{6b}$. En otra realización, R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, y R^{6b} es hidrógeno. En otra realización, R^4 es $-OR^7$. En otra realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^4 es $-S(=O)_2R^{8c}$. En otra realización, R^{8c} es C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^4 es $-C(=O)R^9$. En otra realización, R^9 es C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^4 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R^4 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



En otra realización, R^4 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

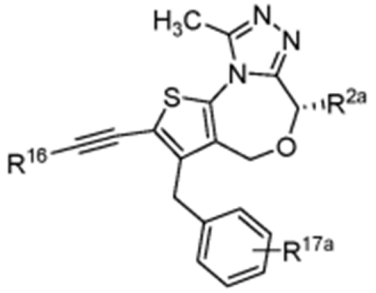


En otra realización, R^4 es aralquilo.

[0036] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **I-VII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde Y es $-NR^{10}$. En otra realización, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C_{3-6} cicloalquilo) C_{1-4} alquilo, (alcoxicarbonil)alquilo $-C(=O)R^{11}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ y $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$. En otra realización, R^{10} es hidrógeno. En otra forma de realización, R^{10} es metilo.

[0037] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas **I-VII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo, donde Y es -O-.

[0038] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **VIII:**



VIII,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo.

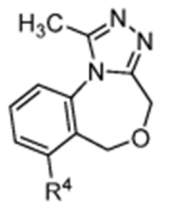
[0039] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **VIII,** o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{16} se selecciona del grupo de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo.

[0040] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **VIII,** o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{16} es heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo.

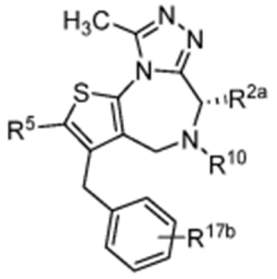
[0041] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **IX:**



IX,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

[0042] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **X:**

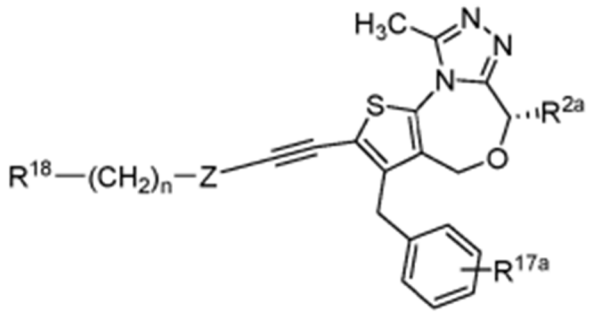


X,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo; y
R^{17b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo.

[0043] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XI:**



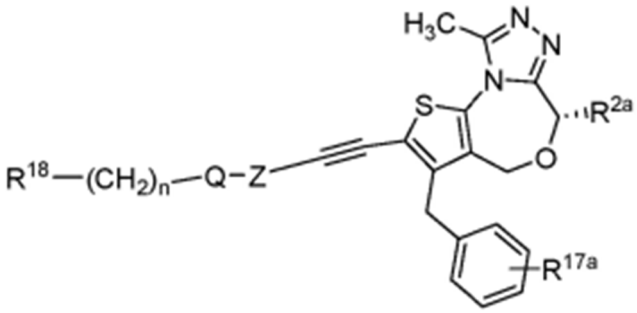
XI,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
Z es heteroarilenilo;
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo;
R^{18} se selecciona del grupo que consiste en -C≡CH, -CHO, $-CO_2H$, -OH, y halo; y
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0044] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XI,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{18} es -CHO. En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XI,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo, donde R^{18} es -C≡CH.

[0045] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XII:**



XII,

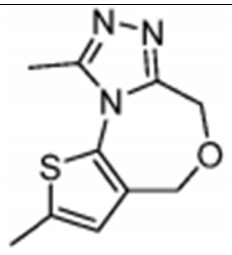
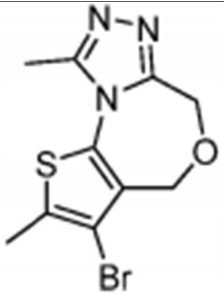
y la sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
Z es heteroarilenilo;
Q se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(R^{2C})-;
R^{2C} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo;
R^{18} se selecciona del grupo que consiste en -C≡CH, -CHO, -CO_2H, -OH, y halo; y
n es 2, 3, 4, 5 o 6.

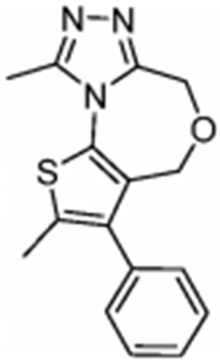
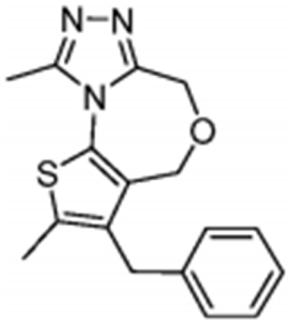
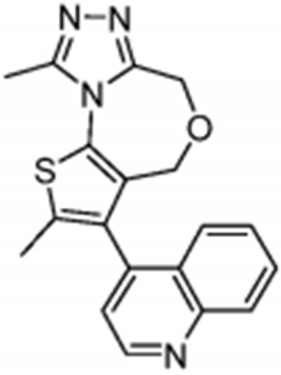
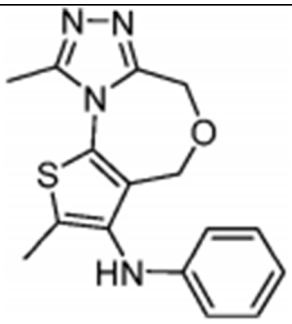
[0046] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos, en donde R^{18} es -CHO. En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la Fórmula **XII,** y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, en donde R^{18} es -C≡CH. En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la fórmula **XII** y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que Q es -O-. En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la fórmula **XII** y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que Q es -N(H)-.

[0047] En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos de la Tabla 1, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

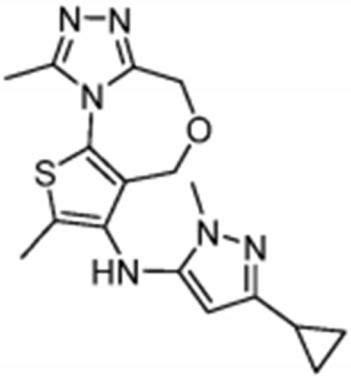
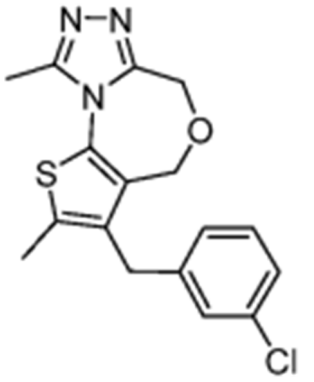
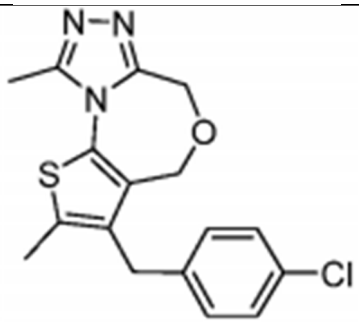
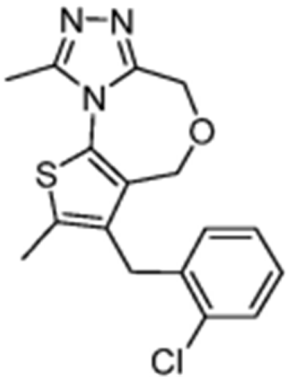
Tabla 1

Comp. Nº	Estructura	Nombre
1		2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
2		3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

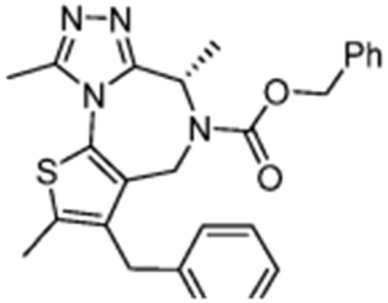
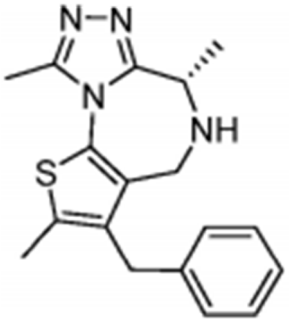
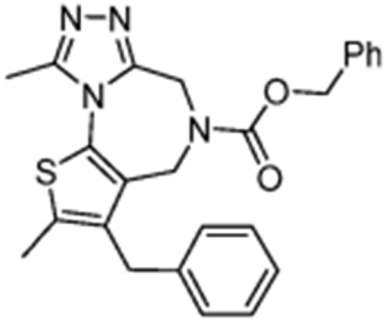
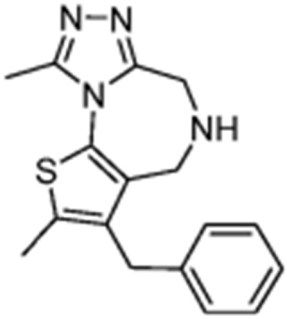
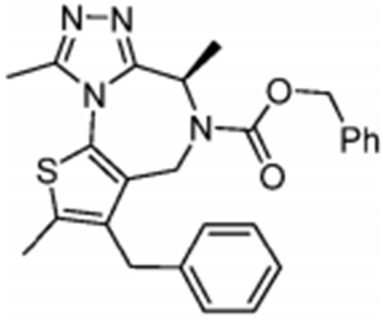
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
3		2,9-dimetil-3-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
4		3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
5		2,9-dimetil-3-(quinolin-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
6		2,9-dimetil-N-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina

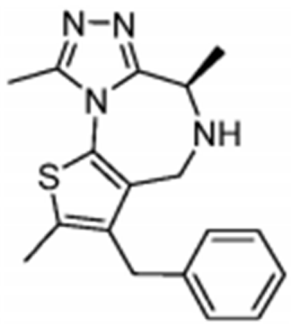
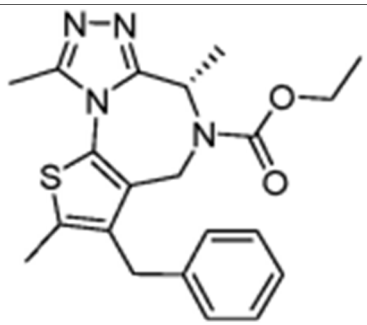
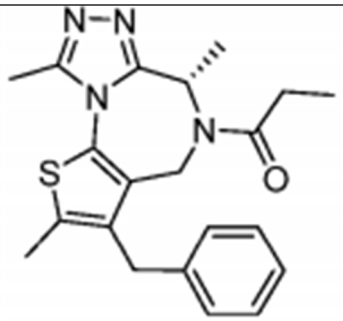
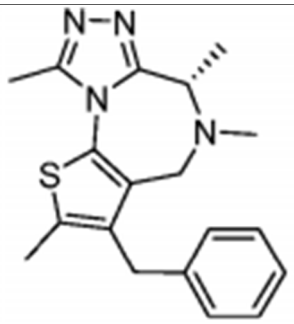
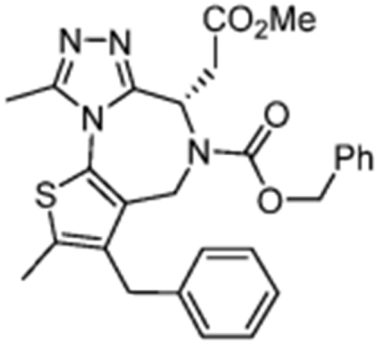
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
7		N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina
8		3-(3-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
9		3-(4-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
10		3-(2-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

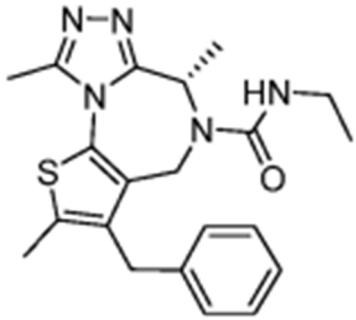
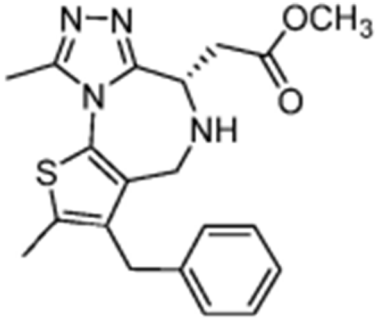
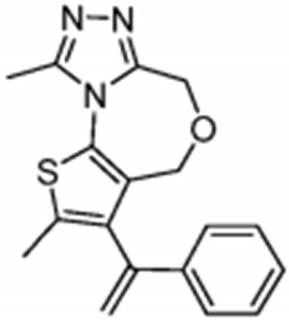
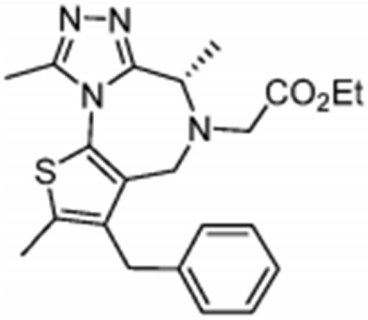
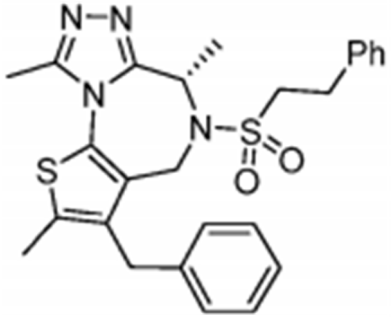
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
12		bencilo (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxilato
13		(S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
14		3-bencil-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxilato de bencilo
15		3-bencil-2,9-dimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
16		(R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxilato de bencilo

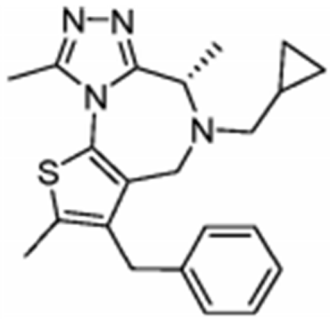
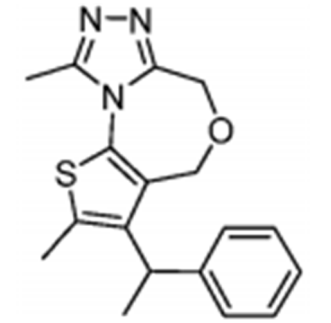
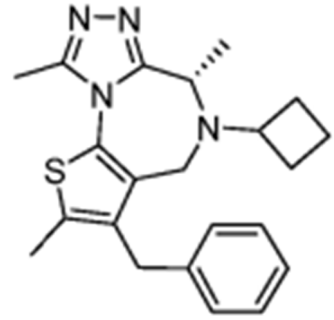
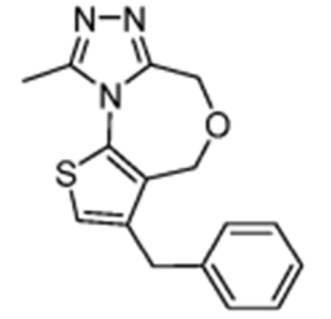
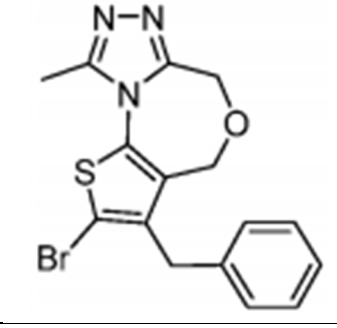
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
17		(R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
18		(S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]tiazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxilato de etilo
19		(S)-1-(3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-il) propan-1-ona
20		(S)-3-bencil-2,5,6,9-tetrametil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
21		(S)-3-bencil-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo

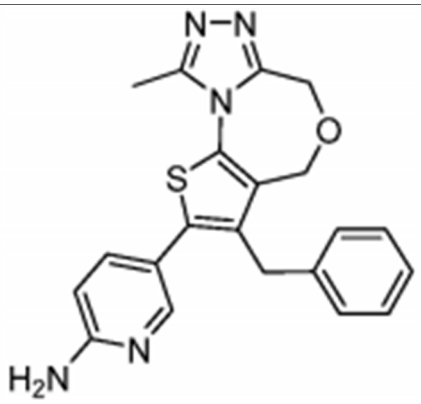
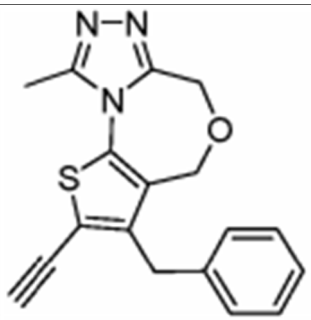
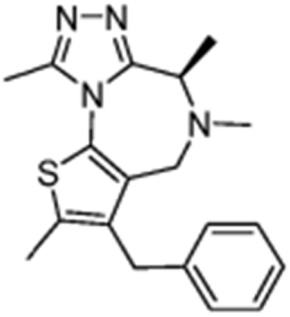
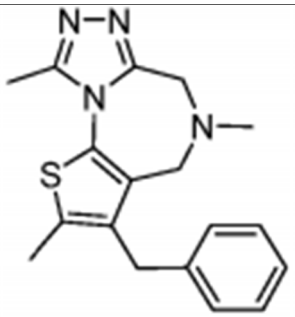
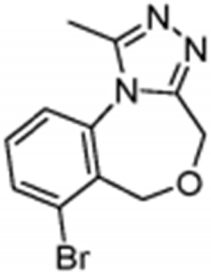
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
22		(S)-3-bencil-N-etil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxamida
23		(S)-2-(3-bencil-2,9-dimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato de metilo
24		2,9-dimetil-3-(1-fenilvinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
25		(S)-2-(3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)acetato de etilo
26		(S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5-(fenetilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

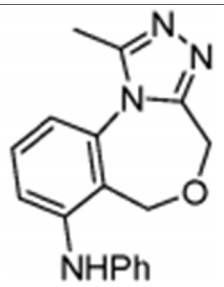
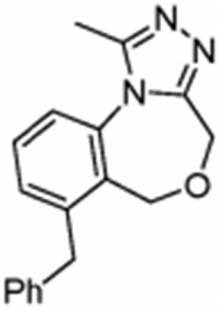
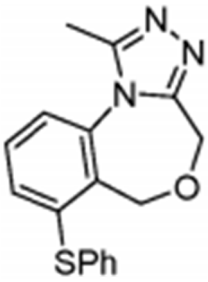
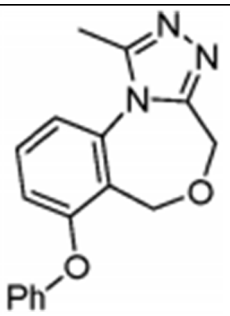
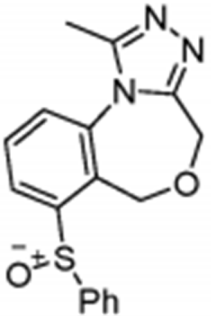
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
27		(S)-3-bencil-5-(ciclopropilmetil)-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
28		2,9-dimetil-3-(1-feniletil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
29		(S)-3-bencil-5-ciclobutil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
30		3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
31		3-bencil-2-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

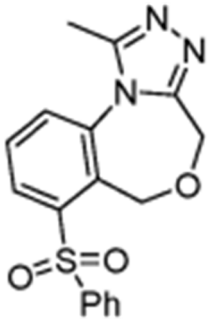
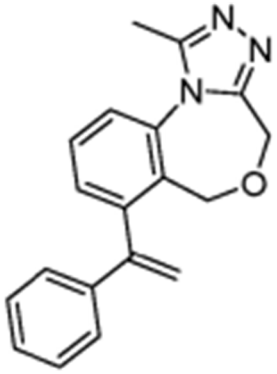
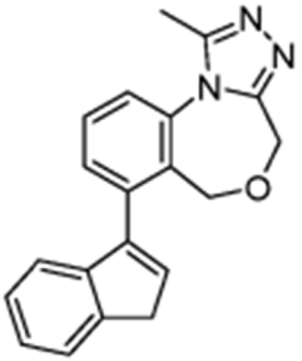
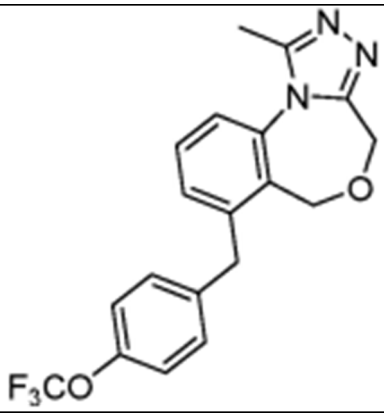
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
32		5-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)piridina-2-amina
33		3-bencil-2-etinil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
34		(R)-3-bencil-2,5,6,9-tetrametil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
35		3-bencil-2,5,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina
36		7-bromo-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

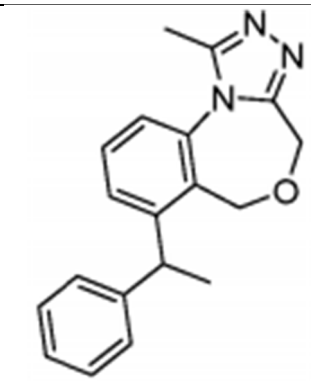
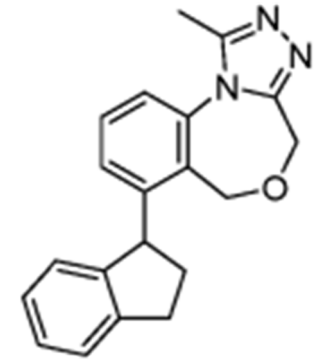
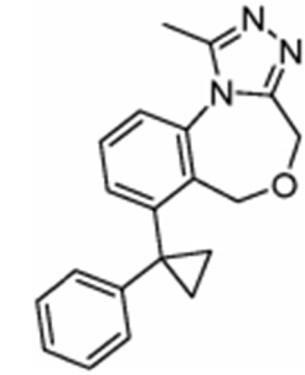
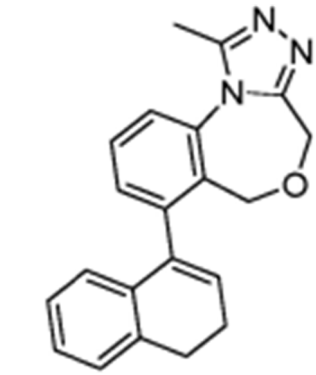
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
37		1-metil-N-fenil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-amina
38		7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
39		1-metil-7-(feniltio)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
40		1-metil-7-fenoxi-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
41		7-((λ^1-oxidail)(fenil)-λ^3-sulfanil)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

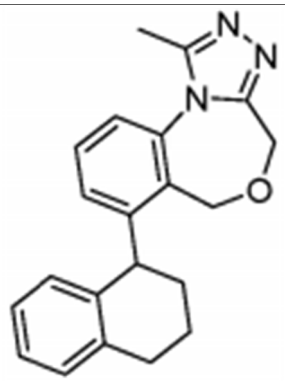
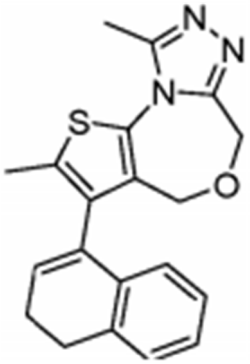
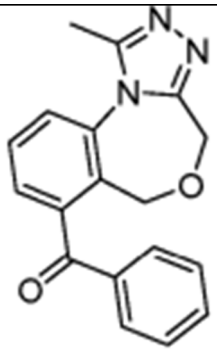
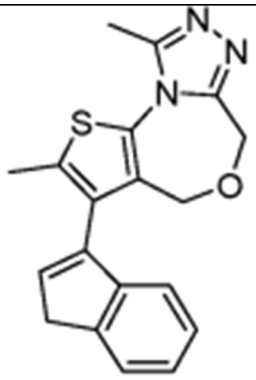
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
42		1-metil-7-(fenilsulfonil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
43		1-metil-7-(1-fenilvinil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
44		7-(1H-inden-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
45		1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

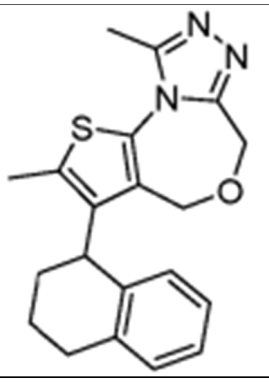
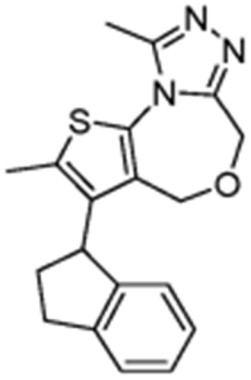
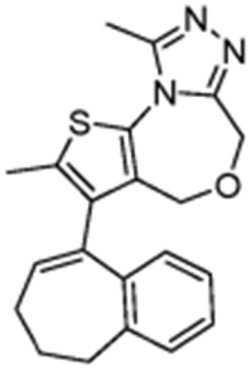
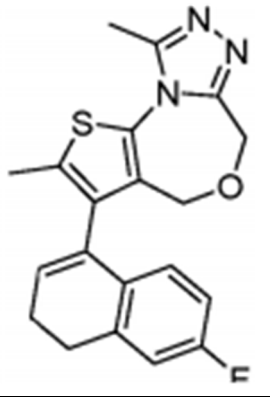
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
46		1-metil-7-(1-feniletil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
47		7-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
48		1-metil-7-(1-fenilciclopropil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
49		7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

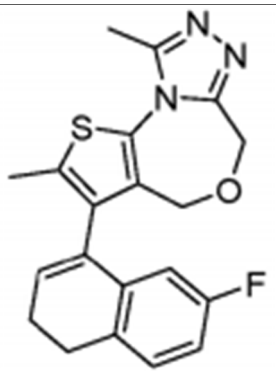
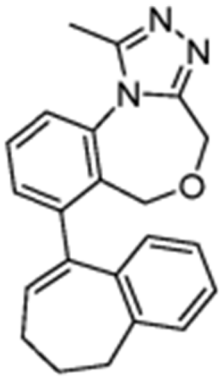
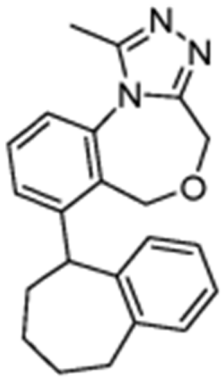
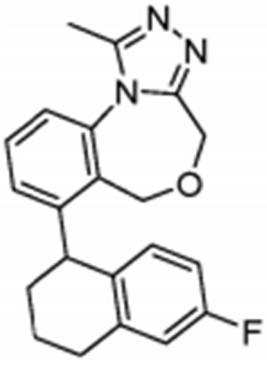
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
50		1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
51		3-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
52		(1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)(fenil)metanona
53		3-(1H-inden-3-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

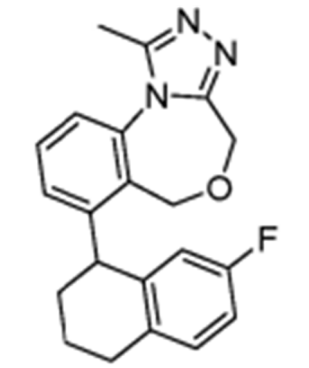
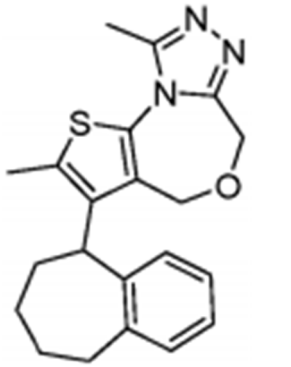
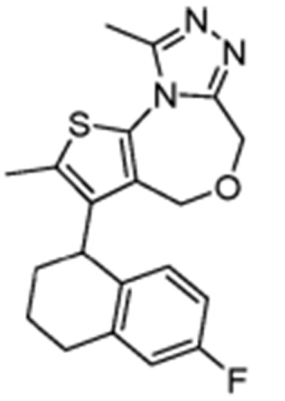
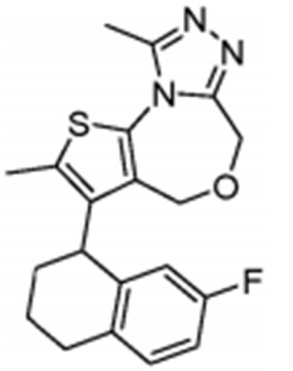
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
54		2,9-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
55		3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
56		3-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]annulen-9-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
57		3-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

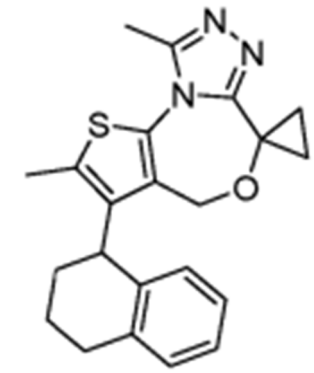
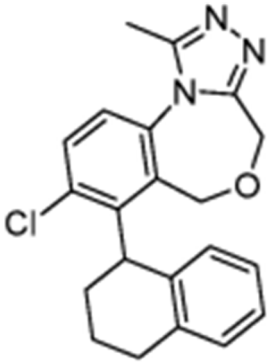
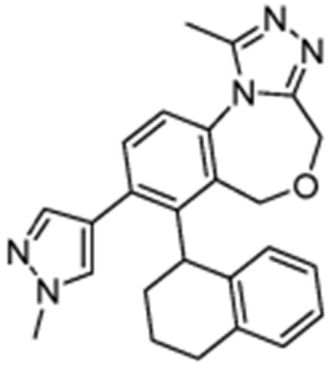
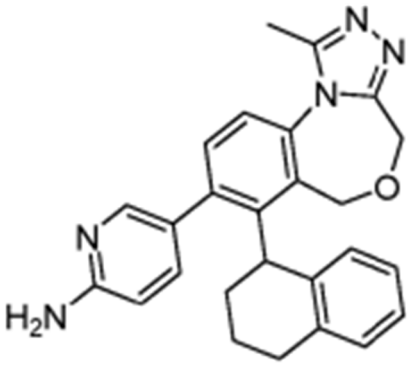
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
58		3-(7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
59		7-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]annulen-9-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
60		1-metil-7-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
61		7-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

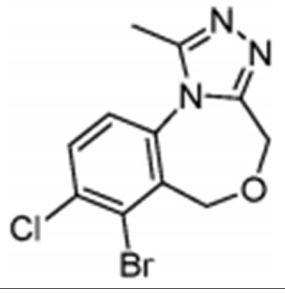
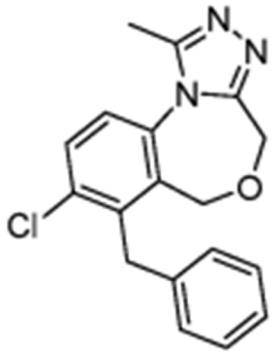
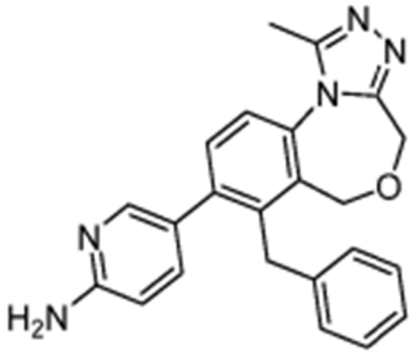
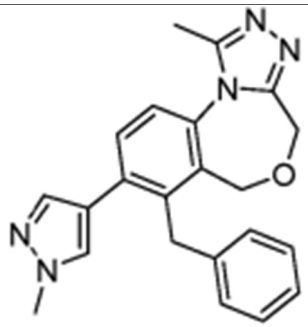
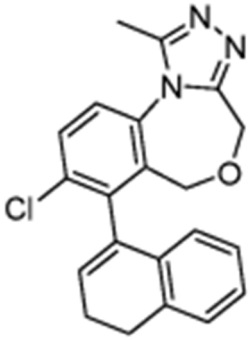
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
62		7-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
63		2,9-dimetil-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
64		3-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
65		3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

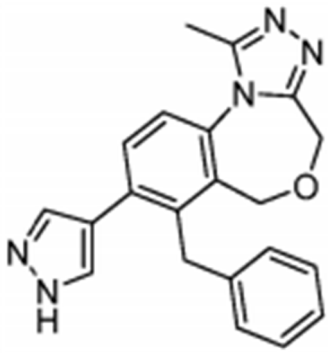
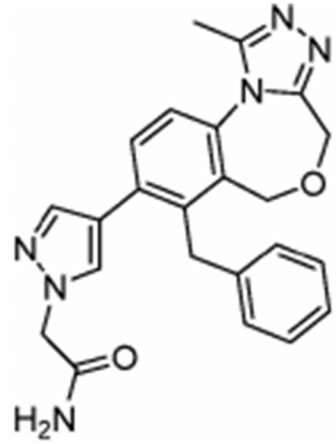
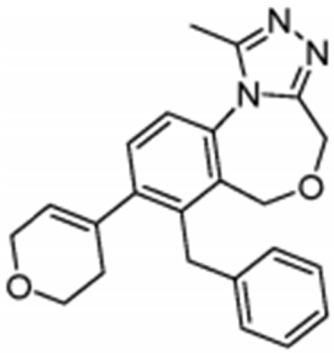
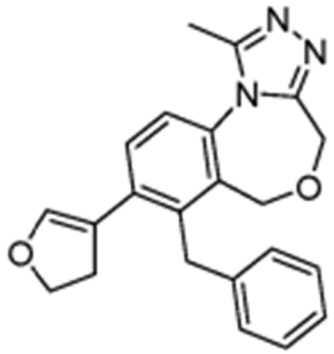
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
66		2', 9'-dimetil-3'-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina]
67		8-cloro-1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
68		1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
69		5-(1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8- il)piridin-2-amina

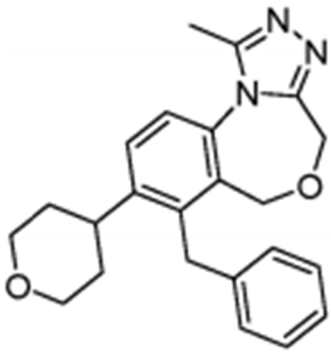
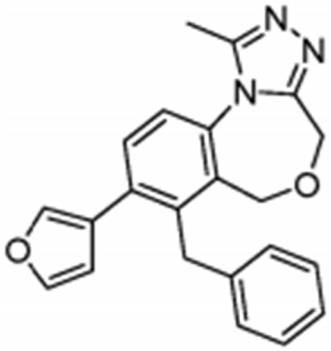
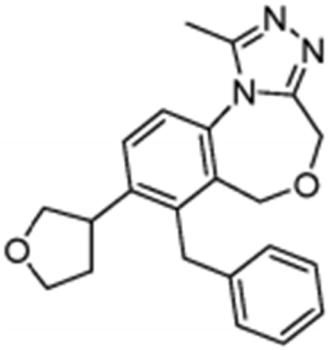
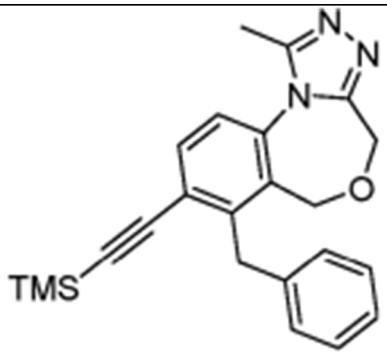
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
70		7-bromo-8-cloro-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
71		7-bencil-8-cloro-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
72		5-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)piridin-2-amina
73		7-bencil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
74		8-cloro-7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

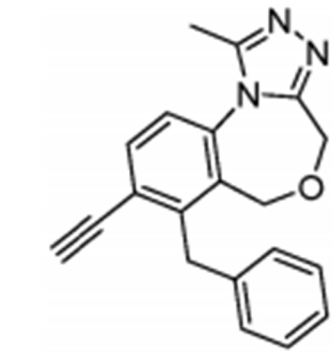
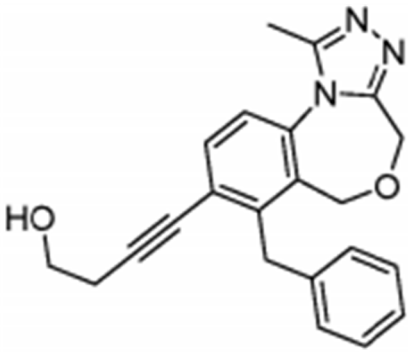
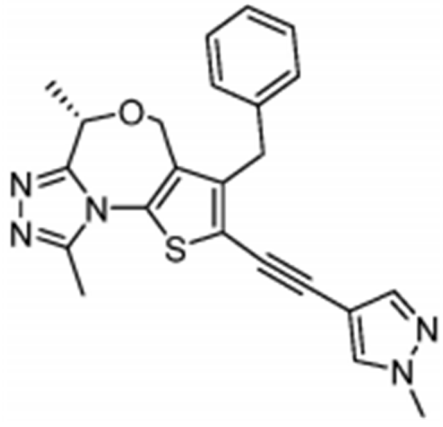
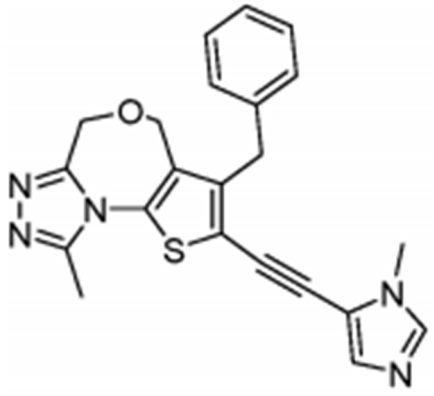
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
75		7-bencil-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
76		2-(4-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida
77		7-bencil-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
78		7-bencil-8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

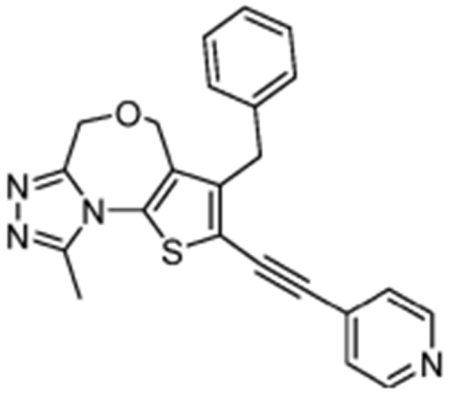
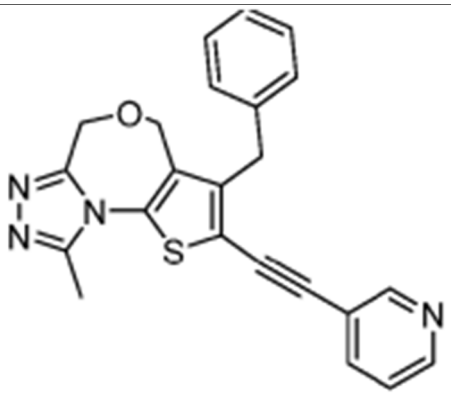
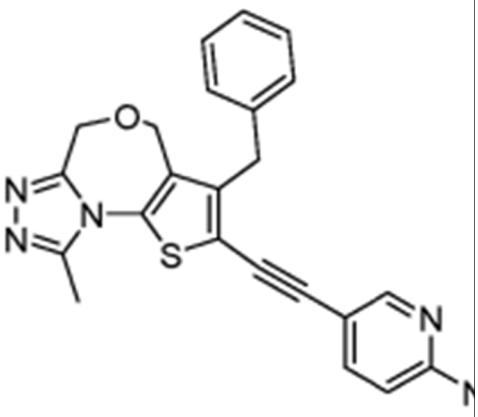
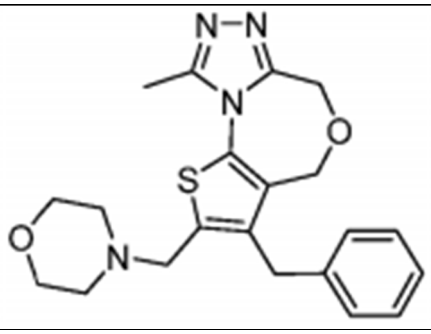
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
79		7-bencil-1-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
80		7-bencil-8-(furan-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
81		7-bencil-1-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
82		7-bencil-1-metil-8-((trimetilsilil)etinil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

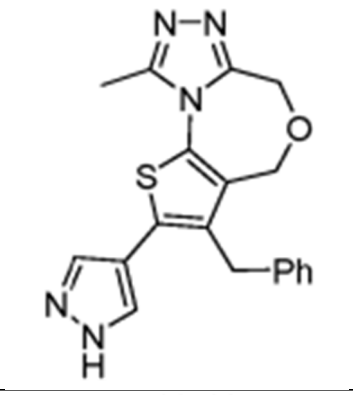
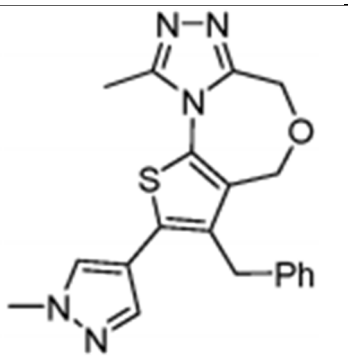
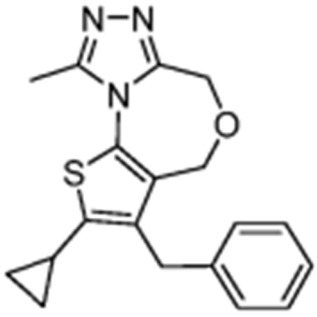
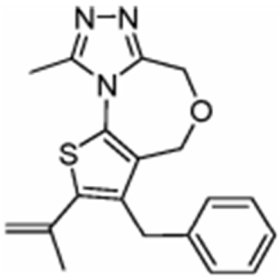
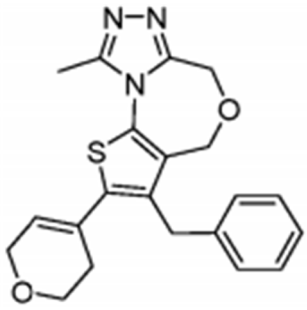
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
83		7-bencil-8-etinil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
84		4-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il) but-3-in-1-ol
85		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
86		3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

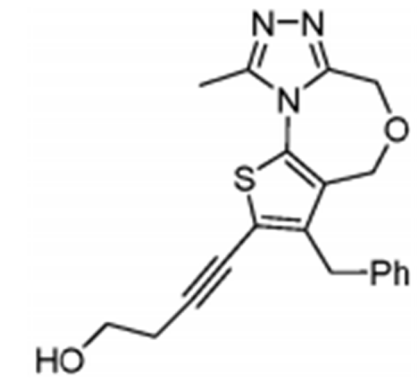
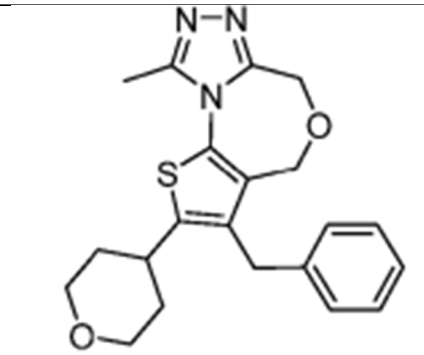
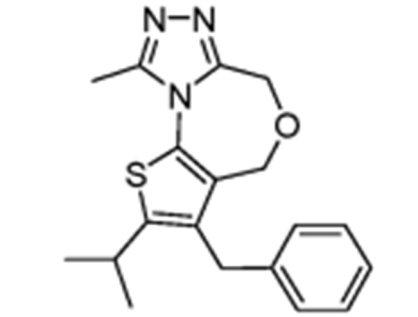
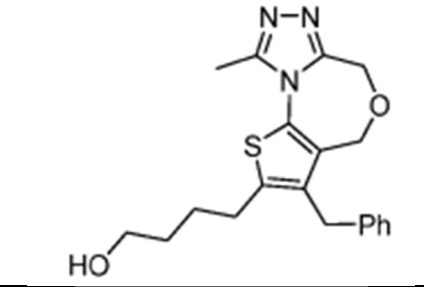
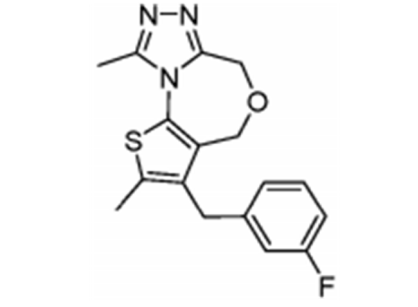
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
87		3-bencil-9-metil-2-(piridin-4-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
88		3-bencil-9-metil-2-(piridin-3-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
89		5-((3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-ilo)etinil)piridin-2-amina
90		3-bencil-9-metil-2-(morfolinometil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

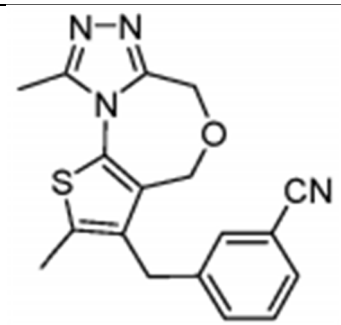
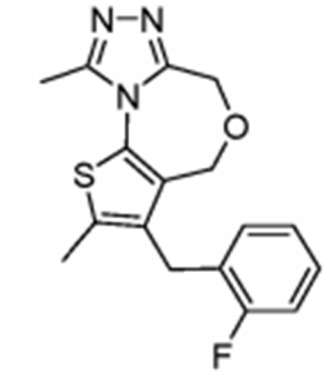
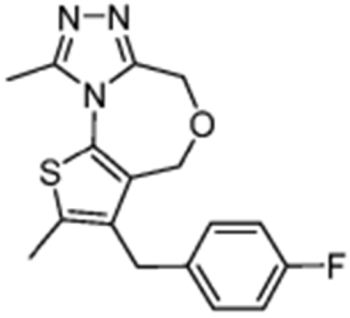
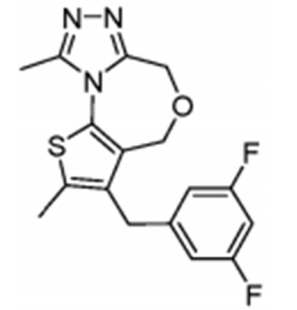
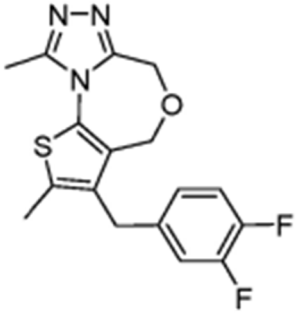
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
91		3-bencil-9-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
92		3-bencil-9-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
93		3-bencil-2-ciclopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
94		3-bencil-9-metil-2-(prop-1-en-2-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
95		3-bencil-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

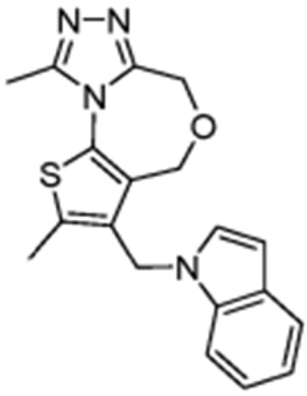
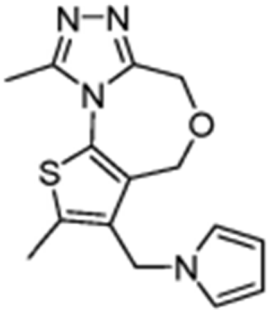
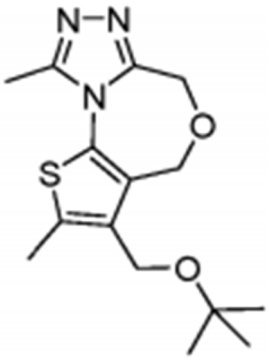
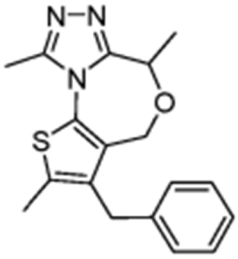
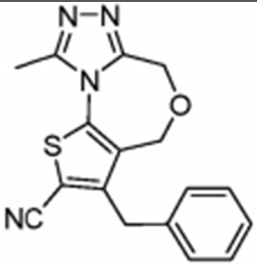
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
96		4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-ilo) pero-3-in-1-ol
97		3-bencil-9-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
98		3-bencil-2-isopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
99		4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il) butano-1-ol
100		3-(3-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

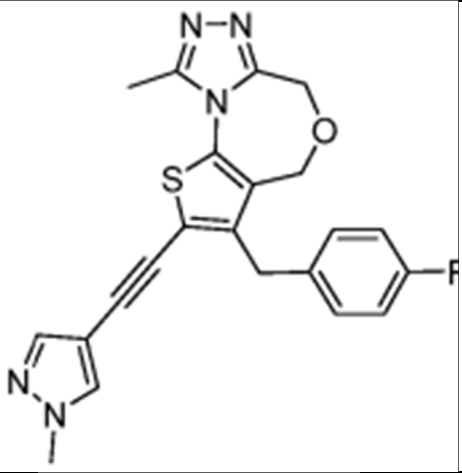
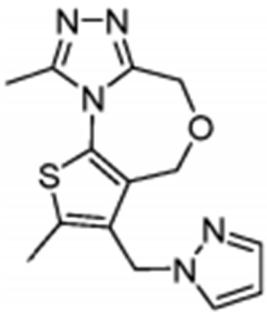
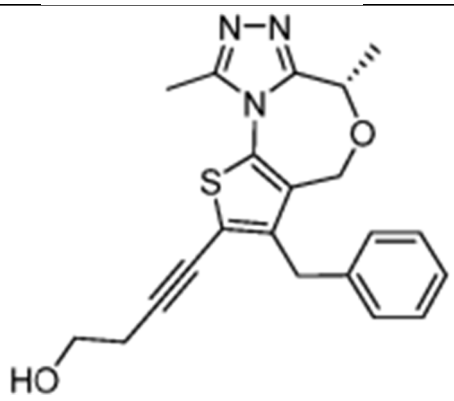
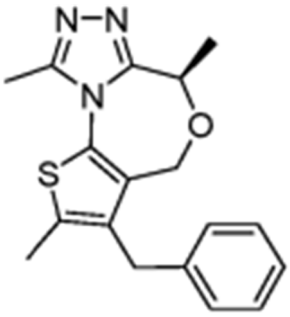
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
101		3-((2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-il)metil) benzonitrilo
102		3-(2-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
103		3-(4-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
104		3-(3,5-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
105		3-(3,4-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

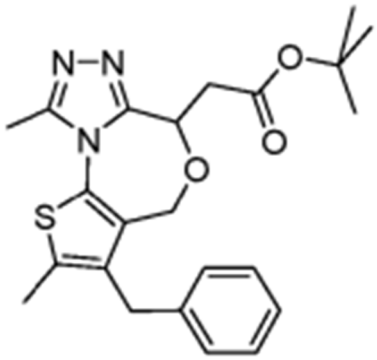
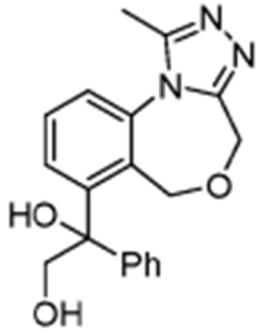
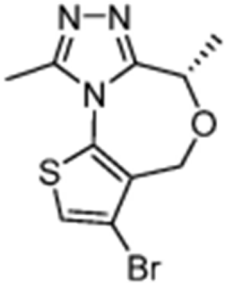
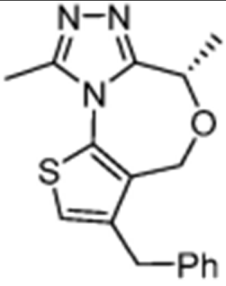
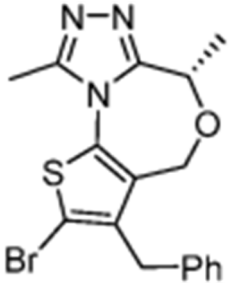
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
106		3-((1H-indol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
107		3-((1H-pirrol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
108		3-(terc-butoximetil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
109		3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
110		3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-carbonitrilo

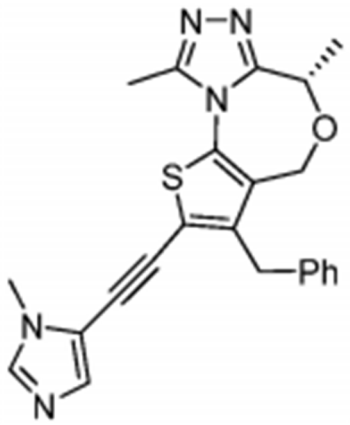
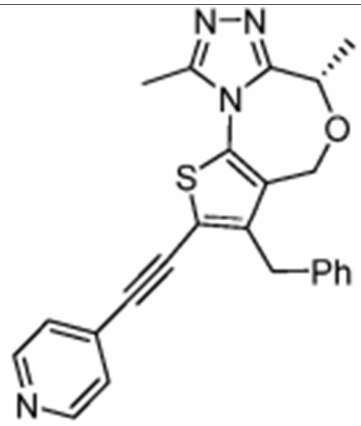
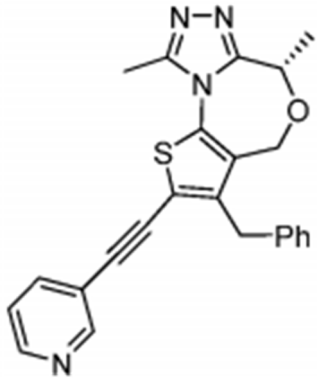
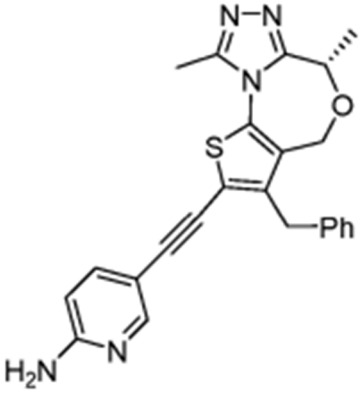
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
111		3-(4-fluorobencil)-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
112		3-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
113		(S)-4-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-il) but-3-in-1-ol
114		(R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

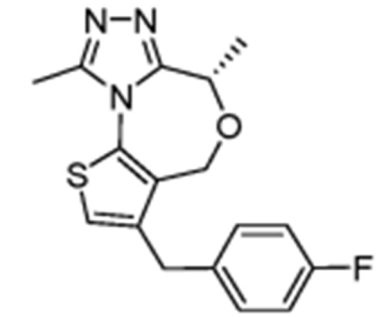
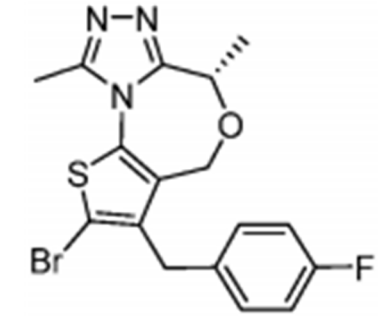
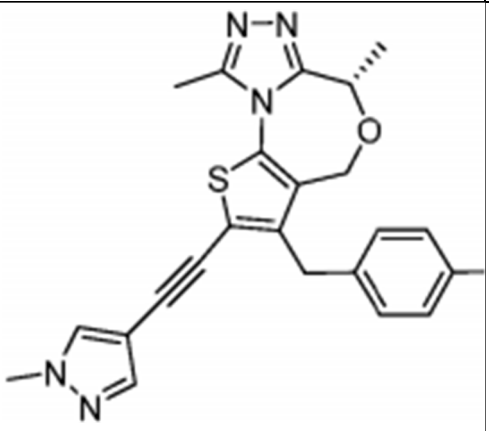
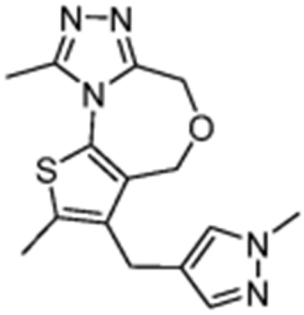
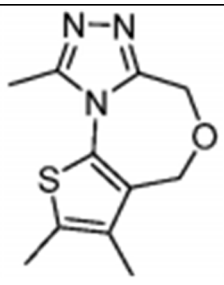
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
115		2-(3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo
116		1-(1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)-1-feniletano-1,2-diol
117		(S)-3-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
118		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
119		(S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

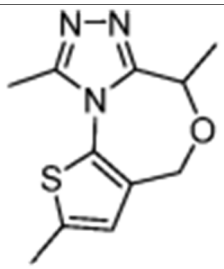
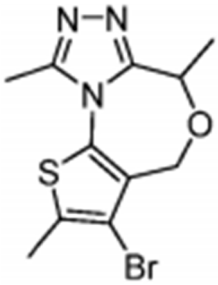
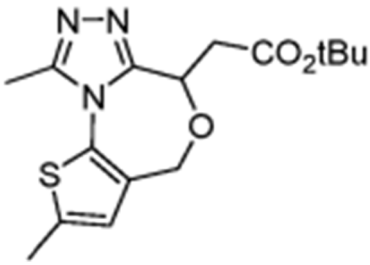
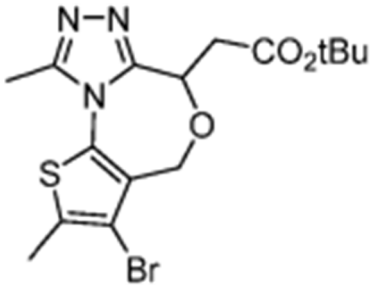
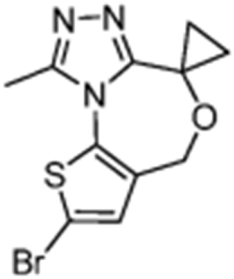
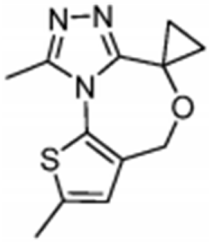
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
120		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
121		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-4-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
122		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-3-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
123		(S)-5-((3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-amina

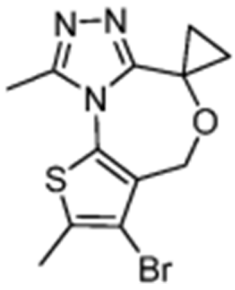
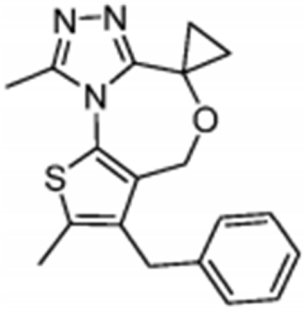
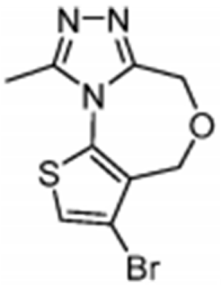
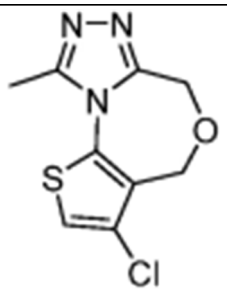
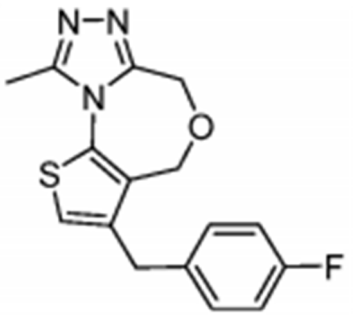
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
124		(S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
125		(S)-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
126		(S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
127		2,9-dimetil-3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
128		2,3,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

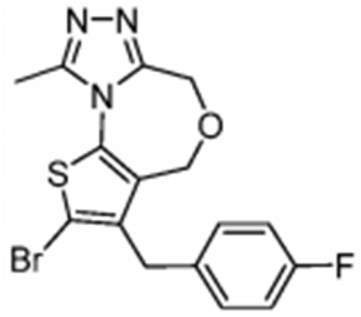
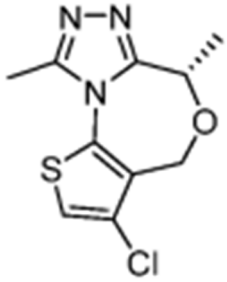
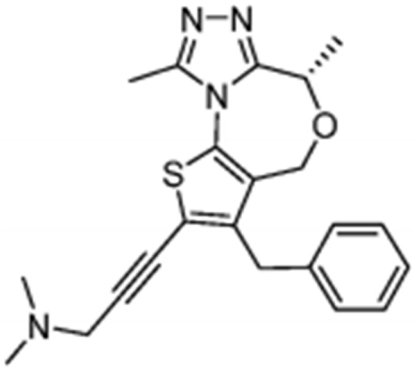
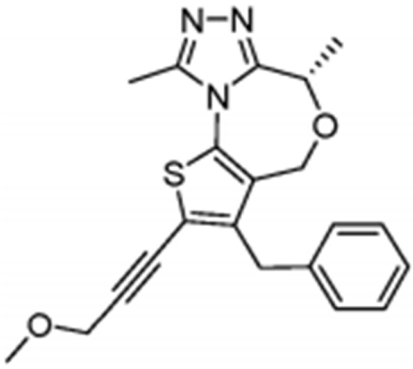
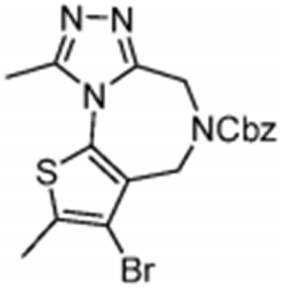
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
129		2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
130		3-bromo-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
131		2-(2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-ilo)acetato de terc-butilo
132		2-(3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo
133		2'-bromo-9'-metil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina]
134		2', 9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina]

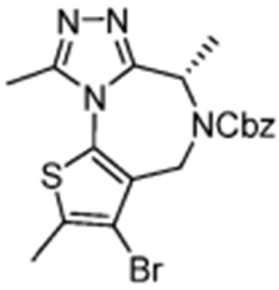
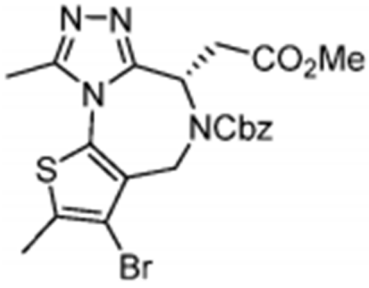
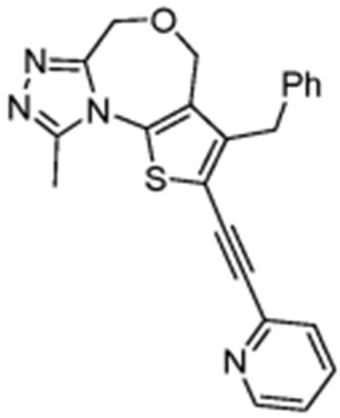
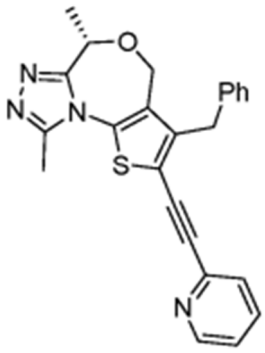
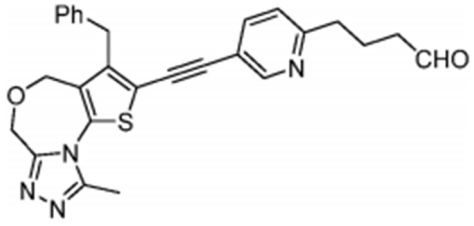
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
135		3'-bromo-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina]
136		3'-bencil-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina]
137		3-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
138		3-cloro-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
139		3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

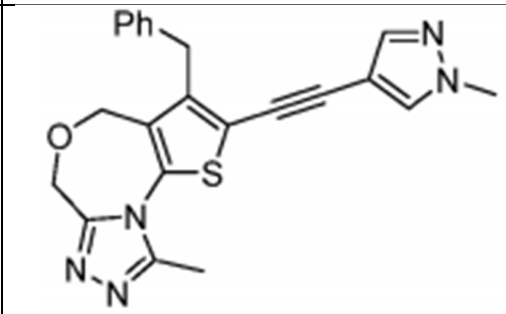
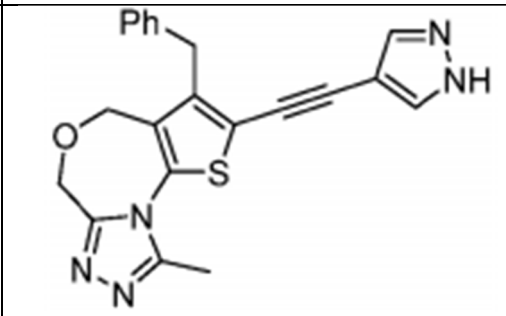
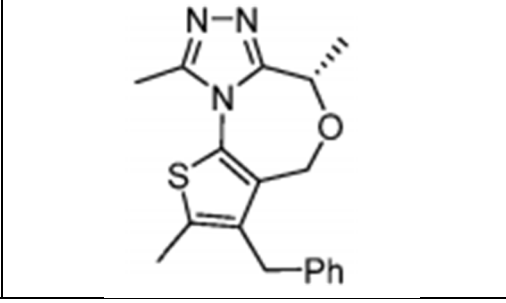
(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
140		2-bromo-3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
141		(S)-3-cloro-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
144		(S)-3-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina
145		(S)-3-bencil-2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
146		bencil3-bromo-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato

(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
147		(S)-3-bromo-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5 (6H)-carboxilato de bencilo
148		(S)-3-bromo-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo
149		3-bencil-9-metil-2-(piridin-2-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
150		(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-2-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
151		4-(5-((3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-il)butanal

(Continuación)

Comp. Nº	Estructura	Nombre
152		3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
153		2-((1H-pirazol-4-il)etinil)-3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina
154		(S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

[0048] Los compuestos de la divulgación inhíben los bromodominios BET y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones. En particular, los compuestos de la divulgación son útiles en métodos para tratar una enfermedad o afección en las que la inhibición de los bromodomios BET proporciona un beneficio, p. ej., cánceres y enfermedades proliferativas. Los métodos de la divulgación comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un individuo que lo necesite. Los presentes métodos también abarcan la administración de un segundo agente terapéutico al individuo además del Compuesto de la Divulgación. El segundo agente terapéutico se selecciona de fármacos conocidos como útiles en el tratamiento de la enfermedad o afección que aflige al individuo que lo necesita, p. ej., un agente quimioterapéutico y/o radiación conocida como útil en el tratamiento de un cáncer particular.

[0049] Las sales, hidratos, y solvatos de los compuestos de la divulgación también se pueden usar en los procedimientos descritos en el presente documento. La presente divulgación incluye además todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la divulgación para incluir tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un Compuesto de la Divulgación como un enantiómero único, se puede obtener mediante resolución del producto final o mediante síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o mediante el uso de un reactivo auxiliar quiral, p. ej., ver Z. Ma et. al., Tetrahedron: Asymmetry, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede lograr mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Además, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de la divulgación, se pretende que la presente divulgación incluya todas las formas tautómeras de los compuestos.

[0050] La presente divulgación abarca la preparación y el uso de sales de compuestos de la divulgación. Como se usa en el presente documento, la "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales o formas de iones híbridos de los compuestos de la divulgación. Las sales de los compuestos de la divulgación se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tenga un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación pueden ser sales de

adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Los ejemplos no limitivos de sales de compuestos de la divulgación incluyen, pero no se limitan al hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietansulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerolfsfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilenosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluensulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, bencenosulfonato y p-toluensulfonato. Además, los grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la divulgación se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. A la luz de lo anterior, cualquier compuesto de referencia de la divulgación que aparece en este documento pretende incluir compuestos de los compuestos de la divulgación así como sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0051] La presente divulgación abarca la preparación y el uso de solvatos de compuestos de la divulgación. Los solvatos normalmente no alteran significativamente la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, como tales, pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" como se usa en este documento es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente divulgación con una molécula de disolvente tal como, p. ej., un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de disolvente a compuesto de la la presente divulgación es aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica diversos grados de enlaces iónicos y covalentes, incluidos los enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, como cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. Por tanto, "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los compuestos de la divulgación pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, como agua, metanol y etanol, y se pretende que la divulgación incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas de los compuestos de la divulgación. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, p. ej., M. Caira et al, J. Pharmaceut. Sci., 93 (3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. E.C. van Tonder et al., AAPS Pharm describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares. Sci. Tech., 5 (1): Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham et al., Chem. Comun. 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, de preparación de un solvato implicaría disolver un Compuesto de la Divulgación en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de 20°C a aproximadamente 25°C, luego enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales y aislar los cristales mediante métodos conocidos, p. ej., filtración. Se pueden utilizar técnicas analíticas como la espectroscopia de infrarrojos para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

[0052] La presente descripción proporciona compuestos de la descripción como inhibidores de bromodominio BET para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones en las que la inhibición de la bromodominios BET tiene un efecto beneficioso. Los compuestos de la divulgación tienen típicamente una afinidad de unión (CI_{50}) para bromodominios BET de menos de 100 µm, p. ej., menos de 50 µm, de menos de 25 µm, y menos de 5 µm, menos de aproximadamente 1 µm, menos de aproximadamente 0,5 µm, o menos de aproximadamente 0,1 µm. En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para tratar a un individuo que padece una enfermedad o afección en donde la inhibición de los bromodomios BET proporciona un beneficio que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un individuo que lo necesite.

[0053] Dado que los compuestos de la descripción son inhibidores de uno o más bromodominios BET, una serie de enfermedades y condiciones mediadas por proteínas bromodominio BET se pueden tratar empleando estos compuestos. Por tanto, la presente divulgación se dirige generalmente a un método para tratar una afección o trastorno que responde a la inhibición de BRD2, BRD3, BRD4, BRD-t, o una isoforma o mutante del mismo, en un animal, p. ej., un ser humano, que padece o con riesgo de padecer la afección o trastorno, comprendiendo el método administrar al animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la divulgación.

[0054] La presente descripción se dirige además a un método de inhibición de bromodominios BET en un animal en necesidad del mismo, comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.

[0055] En otra realización, la descripción se dirige a un método de tratamiento de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde el paciente tiene cáncer, un trastorno autoinmunitario crónico, una enfermedad inflamatoria, un trastorno proliferativo, sepsis o una infección viral.

[0056] Los métodos de la presente divulgación se pueden lograr mediante la administración de un Compuesto de la Divulgación como compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de una composición

farmacéutica, o un compuesto puro de un Compuesto de la Divulgación, se puede realizar durante o después del inicio de la enfermedad o afección de interés. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, carcinógenos o mutágenos que causarían una reacción adversa cuando se administran. Además, se proporcionan kits que comprenden un Compuesto de la Divulgación y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de los bromodomios BET proporciona un beneficio, empaquetados por separado o juntos, y un inserto con instrucciones para usar estos agentes activos.

[0057] En una realización, un Compuesto de la Divulgación se administra junto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o condición en donde la inhibición de la bromodominios BET proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del Compuesto de la Divulgación. Un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial para lograr el efecto deseado. Además, el Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se pueden administrar a partir de una composición única o de dos composiciones separadas.

[0058] El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico se conoce en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesite dentro de dichos intervalos establecidos.

[0059] Un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se puede administrar juntos como una dosis de unidad única o por separado como dosis de unidades múltiples, donde el Compuesto de la Divulgación se administra antes de que el segundo agente terapéutico o viceversa. Se pueden administrar una o más dosis del Compuesto de la Divulgación y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por lo tanto, el Compuesto de la Divulgación se puede usar junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, p. ej., pero sin limitarse a agentes anticáncer.

[0060] Las enfermedades y afecciones tratables por los métodos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedad autoinmune, y la infección viral. En una realización, se trata a un paciente humano con un Compuesto de la Divulgación, o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación, en donde el compuesto se administra en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de bromodominio BET en el paciente.

[0061] En una realización, la enfermedad a tratar por el compuesto de la descripción es el cáncer. Los ejemplos de cánceres tratables incluyen, pero no se limitan a cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma lentigioso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia del tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, leucemia/linfoma de células T adultas, leucemia agresiva de células NK, linfoma relacionado con el SIDA, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer de tiroides anaplásico, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia linfocítica de células B, carcinoma, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, tumor de Brenner, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementeoma, sarcoma mieloide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrioplásico, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándula endocrina, tumor del seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto en fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de tiroides folicular, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor óseo de células gigantes, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia maligna hematológica, hepatoblastoma, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobulillar invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor maligno de triton, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor de células germinales mediastínicas, carcinoma medular de mama, cáncer de tiroides medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor mulleriano mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia del tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendrocitoma nervioso tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituicitoma, adenoma hipofisario, tumor hipofisario, plasmacitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico T precursor, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de efusión, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, periotonei pseudomixoma, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal,

retinoblastoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma, la transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, Schwannomatosis, seminoma, tumor de células Sertoli, el sexo tumor del estroma del cordón gonadal, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células pequeñas redondas azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, somatostatinoma, verrugas de hollín, tumor espinal, linfoma de zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de testículo, tecoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células de transición, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer de útero, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulinemia de Waldenstrom, el tumor de Warthin y el tumor de Wilms.

[0062] En otra realización, el cáncer es una leucemia, por ejemplo una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (LLM). En otra realización, el cáncer es un carcinoma de línea media NUT. En otra realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, como el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). En otra realización, el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización, el cáncer es el linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino. En otra realización, el cáncer es cáncer de esófago. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama.

[0063] En otra realización, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo benigno, tal como, pero no se limitan a tumores benignos de tejidos blandos, tumores de hueso, cerebro y tumores de la médula, párpado y tumores orbitales, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores hipofisarios, prolactinoma, pseudotumor cerebral, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos de cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno y síndrome de poliposis juvenil.

[0064] Los compuestos de la divulgación también pueden tratar eventos inflamatorios infecciosas y no infecciosos y enfermedades inflamatorias autoinmunes y otras mediante la administración de una cantidad eficaz de un presente compuesto a un mamífero, en particular un ser humano que necesita tal tratamiento. Ejemplos de enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunitarios e inflamatorios tratados usando los compuestos y métodos descritos en este documento incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis., dermatitis, gingivitis, apendictitis, pancreatitis, colocistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperaguda de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Parkson, aterosclerosis, enfermedad de Addison enfermedad de eimer, diabetes tipo I, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, dermatitis articular de Hashimoto, deficiencia de vitilitis atópica, hipopituatarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Behcet, escleracierma, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

[0065] En otra realización, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de síndromes de la respuesta inflamatoria sistémica, tales como shock endotóxico inducido por LPS y/o sepsis inducida por bacterias por administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un mamífero, en particular, un ser humano que necesite tal tratamiento.

[0066] En otra realización, la presente descripción proporciona un método para tratar infecciones virales y enfermedades. Los ejemplos de infecciones virales y enfermedades tratadas usando los compuestos y métodos descritos aquí incluyen los virus de ADN basados en episoma, que incluyen, pero no se limitan al virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatis B, y virus de la hepatitis C.

[0067] En otra realización, la presente descripción proporciona un método terapéutico de la modulación de la metilación de proteínas, expresión génica, proliferación celular, diferenciación celular y/o apoptosis *in vivo* en las enfermedades mencionadas anteriormente, en particular el cáncer, la enfermedad inflamatoria, y/o enfermedad viral es proporcionada administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un sujeto que necesite dicha terapia.

[0068] En otra realización, la presente descripción proporciona un método para regular actividad promotora endógena o heteróloga poniendo en contacto una célula con un Compuesto de la Divulgación.

[0069] En los métodos de la presente descripción, una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación, típicamente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica, es administrado a un ser humano en necesidad del mismo. La indicación de tal tratamiento depende del caso individual y está sujeta a una evaluación médica

(diagnóstico) que tenga en cuenta los signos, síntomas y/o disfunciones presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

[0070] Un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante administración oral, bucal, inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de la punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica, o parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio particular). La administración parenteral se puede lograr usando una aguja y una jeringa o usando una técnica de alta presión.

[0071] Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un Compuesto de la Divulgación se administra en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. La formulación, vía de administración y dosificación exactas las determina un médico individual en vista de la afección o enfermedad diagnosticada. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles de un Compuesto de la Divulgación que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

[0072] La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de la divulgación se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de un compuesto, que define como la dosis más alta que las causas sin toxicidad en animales. La relación de dosis entre la dosis máxima tolerada y los efectos terapéuticos (p. ej., inhibición del crecimiento tumoral) es el índice terapéutico. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

[0073] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación requerida para uso en terapia varía con la naturaleza de la afección a tratar, el período en el que se desea la actividad, y la edad y la condición del paciente, y en última instancia es determinado por el médico asistente. Las cantidades e intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del inhibidor de bromodominio BET que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una sola dosis, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, p. ej., como una, dos, tres, cuatro o más subdosis por día. A menudo se desean o se requieren dosis múltiples. Por ejemplo, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar con una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis por día a intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis por día a intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada por día a intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis por semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias**,** con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o cualquier régimen de dosis que se considere apropiado para las circunstancias.

[0074] Un compuesto de la exposición utilizado en un método de la presente descripción se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar, por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 miligramos, incluidas todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

[0075] La dosificación de una composición que contiene un Compuesto de la Divulgación, o una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. La dosis de una composición puede ser de cualquier dosis, que incluye, pero no se limita a aproximadamente 1 µg/kg. La dosis de una composición puede ser en cualquier dosis, incluyendo, pero sin limitarse a aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 10 µg/kg, aproximadamente 25 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 75 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 125 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 175 µg/kg, aproximadamente 200 µg/kg, aproximadamente 225 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 275 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 325 µg/kg, aproximadamente 350 µg/kg, aproximadamente 375 µg/kg, aproximadamente 400 µg/kg, aproximadamente 425 µg/kg, aproximadamente 450 µg/kg, aproximadamente 475 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 525 µg/kg, aproximadamente 550 µg/kg, aproximadamente 575 µg/kg, aproximadamente 600 µg/kg, aproximadamente 625 µg/kg, aproximadamente 650 µg/kg, aproximadamente 675 µg/kg, aproximadamente 700 µg/kg, aproximadamente 725 µg/kg, aproximadamente 750 µg/kg, aproximadamente 775 µg/kg, aproximadamente 800 µg/kg, aproximadamente 825 µg/kg, aproximadamente 850 µg/kg, aproximadamente 875 µg/kg, aproximadamente 900 µg/kg, aproximadamente 925 µg/kg, aproximadamente 950 µg/kg, aproximadamente 975 µg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 175 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, o más. Las dosis anteriores son ejemplares del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que se ameriten dosis más altas o más bajas, y estas están dentro del alcance de esta descripción. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación

real más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

[0076] Como se ha indicado anteriormente, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar en combinación con un segundo agente terapéuticamente activo. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un fármaco epigenético. Como se usa en el presente documento, el término "fármaco epigenético" se refiere a un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen las histonas lisina metiltransferasas, histonas arginina metil transferasas, histonas desmetilasas, histonas desacetilasas, histonas acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a vorinostat.

[0077] En otra realización, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con el Compuesto de la Divulgación para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de terapias y agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la divulgación incluyen cirugía, radioterapia (p. ej., radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, un modificador de la respuesta biológica (p. ej., un interferón, una interleucina, factor de necrosis tumoral (TNF), hipertermia y crioterapia, un agente para atenuar cualquier efecto adverso (p. ej., un antiemético) y cualquier otro fármaco quimioterapéutico aprobado.

[0078] Ejemplos de compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a un inhibidor de aromatasa; un anti-estrógeno; un anti-andrógeno; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de la topoisomerasa I; un inhibidor de la topoisomerasa II; un agente activo de microtúbulos; un agente alquilante; un retinoide, un carontenoide o un tocoferol; un inhibidor de ciclooxigenasa; un inhibidor de MMP; un inhibidor de mTOR; un antimetabolito; un compuesto de platino; un inhibidor de la metionina aminopeptidasa; un bisfosfonato; un anticuerpo antiproliferativo; un inhibidor de la heparanasa; un inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de la telomerasa; un inhibidor del proteasoma; un compuesto utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas; un inhibidor de Flt-3; un inhibidor de Hsp90; un inhibidor de la proteína del huso de la cinesina; un inhibidor de MEK; un antibiótico antitumoral; una nitrosourea; un compuesto que dirige/reduce la actividad de proteína o lípido quinasa, un compuesto que dirige/reduce la actividad de proteína o lípido fosfatasa, o cualquier otro compuesto antiangiogénico.

[0079] Inhibidores de aromatasa no limitivos ejemplares incluyen, pero no se limitan a esteroides, tales como atamestano, exemestano y formestano, y no esteroideos, tales como aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol.

[0080] Anti-estrógenos no limitivos incluyen, pero no se limitan a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y raloxifeno clorhidrato. Los antiandrógenos incluyen, pero no se limitan a bicalutamida. Los agonistas de la gonadorelina incluyen, pero no se limitan a abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

[0081] Los ejemplos de inhibidores de topoisomerasa I incluyen, pero no se limitan a topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y la camptotecina macromolecular conjugada PNU-166148. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a antraciclinas, tales como doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y nemorubicina; antraquinonas, como mitoxantrona y losoxantrona; y podofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido.

[0082] Agentes activos de microtúbulos incluyen estabilizadores de microtúbulos, los compuestos de microtúbulos desestabilizadores, e inhibidores de la polimerización de microtubulina incluyendo, pero no limitado a taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, sulfato de vinblastina, vincristina y sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolida; cochicina y epotilonas y sus derivados.

[0083] Los agentes ejemplares no limitivos alquilantes incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, y nitrosoureas, tales como carmustina y lomustina.

[0084] Los inhibidores de la ciclooxigenasa no limitativos de ejemplo incluyen inhibidores COX-2, 5-alquilo sustituido de ácido 2-arilaminofenilacético y derivados, tal como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como lumiracoxib.

[0085] Inhibidores de metaloproteinasas de matriz no limitativos ejemplares ("inhibidores de MMP") incluyen inhibidores peptidomiméticos de colágeno y no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, batimastat, marimastat, prinomastat, metastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, y AAJ996.

[0086] Los inhibidores de mTOR no limitativos ejemplares incluyen compuestos que inhiben la diana mamífero de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus, everolimus, CCI-779 y ABT578.

[0087] Los ejemplos de antimetabolitos no limitativos incluyen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, gemcitabina, compuestos de ADN desmetilación, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed.

[0088] Compuestos de platino no limitativos ejemplares incluyen carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino.

[0089] Inhibidores de aminopeptidasa de metionina no limitativos ejemplares incluyen bengamida o un derivado de los mismos y PPI-2458.

[0090] Los bifosfonatos no limitativos ejemplares incluyen ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

[0091] Anticuerpos antiproliferativos no limitativos ejemplares incluyen trastuzumab, trastuzumab-LMD, cetuximab, bevacizumab, rituximab, PR064553, y 2C4. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[0092] Los inhibidores de heparanasa no limitativos ejemplares incluyen compuestos que van dirigidos, reducen, o inhiben la degradación de heparina sulfato, tales como PI-88 y OGT2115.

[0093] El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", tales como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que se dirige, disminuye o inhibe la actividad oncogénica de Ras, p. ej., un inhibidor de farnesil transferasa, como L-744832, DK8G557, tipifarnib y lonafarnib.

[0094] Los inhibidores de telomerasa no limitativos ejemplares incluyen compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa, tales como compuestos que inhiben el receptor telomerasa, tales como telomestatina.

[0095] Los inhibidores del proteasoma no limitativos ejemplares incluyen compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma, incluyendo, pero no limitado a Bortezomid.

[0096] La frase "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas" como se usa en este documento incluye inhibidores tirosina quinasa de tipo FMS, que son compuestos dirigidos, que reducen o inhiben la actividad de receptores tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, I-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

[0097] Los inhibidores de Flt-3 a modo de ejemplo no limitivos incluyen PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[0098] Los inhibidores de HSP90 ejemplares no limitivos incluyen compuestos dirigidos, que reducen, o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; o degradando, dirigiendo, disminuyendo o inhibiendo las proteínas cliente HSP90 a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; inhibidores de radicicol y HDAC.

[0099] La frase "un compuesto de direccionamiento/disminución de una actividad de proteína o quinasa de lípidos; o una actividad de proteína o fosfatasa lipídica, o cualquier compuesto anti-angiogénico adicional" como se usa en el presente documento incluye un inhibidor de proteína de tirosina quinasa y/o serina y/o treonina de quinasa o inhibidor de lípido quinasa, como a) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), como un compuesto que se dirige, disminuye o inhibe la actividad de PDGFR, tales como derivados de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU10I, SU6668 y GFB-111; b) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tal como un compuesto que se dirige, disminuye o inhibe la actividad de IGF-IR; d) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Trk, o inhibidores de efrina B4; e) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Ax1; f) un compuesto que dirige, reduce o inhibe la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) un compuesto que dirige, reduce o inhibe la actividad de las tirosina quinasas del receptor c-Kit, tal como imatinib; i) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (p. ej., quinasa Bcr-Abl) y mutantes, como un derivado de N-fenil-2-pirimidinaamina, como imatinib o nilotinib; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; o dasatinib; j) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y miembros de la familia Ras/MAPK y/o miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK), tales como un derivado de estaurosporina descrito en la patente de EE. UU. Nº 5.093,330, tal como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; un compuesto de isoquinolina; un inhibidor de la farnesil transferasa; PD184352 o QAN697 o AT7519; k) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de una proteína-tirosina quinasa, como el mesilato de imatinib o una tirfostina, como la Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Enantiómero de tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina

(éster adamantílico del ácido 4-{[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); 1) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinasas receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, como CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, anticuerpos E1,1, E2,4, E2,5, E6,2, E6,4, E2,11, E6,3 y E7,6,3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidina; y m) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad del receptor c-Met.

[0100] Los ejemplos de los compuestos que van dirigidos, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos incluyen inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, tales como ácido ocadaico o un derivado del mismo.

[0101] Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad no relacionada con la proteína o la inhibición de cinasa de lípido, p. ej., la talidomida y TNP-470.

[0102] Compuestos quimioterapéuticos adicionales no limitativos ejemplares, uno o más de los cuales pueden ser utilizados en combinación con un presente inhibidor bromodominio BET, incluyen: daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino, PKC412, 6-mercaptopurina (6-MP), fosfato de fludarabina, octreótido, SOM230, FTY720, 6-tioguanina, cladribina, 6-mercaptopurina, pentostatina, hidroxiurea, derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, angiostatina, endostatina, amidas de ácido antranílico, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, bevacizumab, rhuMAb, rhuFab, macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgGI VEGFR-2, RPI 4610, bevacizumab, porfímero sódico, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-a-epihidrocotisol, corteza olona, 17a-hidroxiprogesterona, corticosterona, estricorticosterona, dexametasona, fluocinolona, un alcaloide vegetal, un compuesto hormonal y/o antagonista, un modificador de la respuesta biológica, tal como una linfoquina o interferón, un oligonucleótido antisentido o derivado de oligonucleótido, ARNhc y ARNip.

[0103] Otros ejemplos de segundos agentes terapéuticos, uno o más de los cuales un presente inhibidor bromodominio BET también puede combinarse, incluyen, pero no se limitan a: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, tales como donepezil y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM) tal como interferón beta (p. ej., AVONEX® y REBIF®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma, como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia, tal como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio, como un corticosteroide, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico, tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente anti-Parkinson; un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador de los canales de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antivírico; un agente para tratar trastornos sanguíneos, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, como gammaglobulina.

[0104] Los segundos agentes terapéuticamente activos antes mencionados, uno o más de los cuales pueden ser utilizados en combinación con un Compuesto de la Divulgación, se preparan y se administran como se describe en la técnica.

[0105] Los compuestos de la divulgación típicamente se administran en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente divulgación se formulan de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento del Compuesto de la Divulgación.

[0106] Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar, p. ej., mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, emulsión, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto de la Divulgación, la composición se encuentra típicamente en forma de comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de tableta, la composición puede contener adicionalmente un vehículo sólido, como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 95%, y preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50%, de un compuesto de la descripción**.** Cuando se administra en forma líquida, se puede añadir un vehículo líquido, como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 90%, y preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50%, en peso, de un Compuesto de la Divulgación.

[0107] Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación se administra por inyección intravenosa, inyección cutánea, o subcutánea, la composición está en la forma de una solución acuosa libre de pirógenos,

parenteralmente aceptable. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo debidamente en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro del conocimiento de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente un vehículo isotónico.

[0108] Los compuestos de la divulgación se pueden combinar fácilmente con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Los vehículos farmacéuticos estándar se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª ed. 1995. Dichos vehículos permiten formular los agentes activos como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral añadiendo el Compuesto de la Divulgación a un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, p. ej., cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes.

[0109] El Compuesto de la Divulgación se puede formular para administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

[0110] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del agente activo en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de un Compuesto de la Divulgación se pueden preparar como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, la presente composición puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

[0111] Los compuestos de la divulgación también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o de retención de enemas, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, el Compuesto de la Divulgación también se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (p. ej., subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, p. ej., el Compuesto de la Divulgación se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

[0112] En particular, los compuestos de la divulgación se pueden administrar por vía oral, bucal, o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. El Compuesto de la Divulgación también se puede inyectar por vía parenteral, p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, el Compuesto de la Divulgación se usa típicamente en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, p. ej., sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

[0113] En otra realización, la presente descripción proporciona kits que comprenden un compuesto de la descripción (o una composición que comprende un compuesto de la descripción) envasados de una manera que facilita su uso para practicar los métodos de la presente descripción. En una realización, el kit incluye un Compuesto de la Divulgación (o una composición que comprende un Compuesto de la Divulgación) empaquetado en un recipiente, como una botella o recipiente sellado, con una etiqueta adherida al recipiente o incluida en el kit que describe uso del compuesto o composición para practicar el método de la divulgación. En una realización, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración pretendida.

[0114] El término "bromodominio BET" como se usa en el presente documento significa uno o más de BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t, o una isoforma o mutante de la misma.

[0115] El término "una enfermedad o condición en donde la inhibición de los bromodominios BET proporciona un beneficio" se refiere a una condición en donde al menos uno de BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t, y/o una acción de al menos uno de BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t, es importante o necesario, p. ej., para la aparición, el progreso, la expresión de esa enfermedad o afección, o una enfermedad o afección que se sabe que se trata con un inhibidor de bromodominio BET. Los ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no se limitan a un cáncer, una enfermedad autoinmune crónica, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad proliferativa, sepsis y una infección viral. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o afección mediada por un bromodominio BET para cualquier tipo de célula en particular, p. ej., mediante ensayos que convenientemente se pueden utilizar para evaluar la actividad

de compuestos particulares.

[0116] El término "agente terapéutico segundo" se refiere a un agente diferente terapéutico de un Compuesto de la Divulgación y que se conoce para tratar la enfermedad o afección de interés. Por ejemplo, cuando un cáncer es la enfermedad o afección de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco quimioterapéutico conocido, como taxol, o radiación, por ejemplo.

[0117] El término "enfermedad" o "condición" denota perturbaciones y/o anomalías que por regla general se consideran como condiciones o funciones patológicas y que pueden manifestarse en forma de determinados signos, síntomas y/o mal funcionamiento. Como se demuestra a continuación, un Compuesto de la Divulgación es un potente inhibidor de los bromodomios BET y puede usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de los bromodomios BET proporciona un beneficio.

[0118] Como se usa en este documento, los términos "tratar", "tratado", "tratamiento" se refieren a la eliminación, reducción o mejora de una enfermedad o condición, y/o síntomas asociados con las mismas. Aunque no se excluye, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados con la misma se eliminen por completo. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratado", "tratamiento" pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de la recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de volver a desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección. El término "tratar" y los sinónimos contemplan la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un individuo que necesite dicho tratamiento.

[0119] En el sentido de la invención, "tratamiento" también incluye la profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como el tratamiento de signos agudos o crónicos, síntomas y/o mal funcionamiento. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, p. ej., para suprimir los síntomas. Puede realizarse durante un período corto, orientarse a un plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, p. ej., en el contexto de una terapia de mantenimiento.

[0120] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad del (de los) activo(s) ingrediente(s) que es (son) suficiente(s), cuando se administra mediante un método de la divulgación, para entregar eficazmente el (los) ingrediente(s) activo(s) para el tratamiento de una afección o enfermedad de interés para un individuo que lo necesite. En el caso de un cáncer u otro trastorno de la proliferación, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; reducir la señalización del bromodominio BET en las células diana; y/o aliviar, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el compuesto o la composición administrada evite el crecimiento y/o destruya las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.

[0121] El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre por lo tanto adecuado para el almacenamiento, envío, distribución, y/o la manipulación de un producto farmacéutico.

[0122] El término "inserción", la información que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para que el médico, farmacéutico y paciente tome una decisión informada en relación con el uso del producto. El prospecto generalmente se considera como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.

[0123] "Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran simultáneamente al sujeto que está siendo tratado. Por "concurrentemente" se entiende que cada agente se administra simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, significa que se administran a un individuo en una secuencia y lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado y pueden actuar en conjunto. Por ejemplo, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos como un segundo agente terapéutico. Un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se pueden administrar por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. Cuando un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico no se administran al mismo tiempo, se entiende que pueden administrarse en cualquier orden a un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas). horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o después de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de una modalidad de tratamiento de un segundo agente terapéutico (p. ej., radioterapia), a un individuo que lo necesite. En varias realizaciones, un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia,

1 hora de diferencia, 1 hora a 2 horas de diferencia, 2 horas a 3 horas con una diferencia de 3 a 4 horas, con una diferencia de 4 a 5 horas, con una diferencia de 5 a 6 horas, con una diferencia de 6 a 7 horas, con una diferencia de 7 a 8 horas, con una diferencia de 8 a 9 horas, con una diferencia de 9 a 10 horas, Con una diferencia de 10 a 11 horas, una diferencia de 11 a 12 horas, una diferencia de no más de 24 horas o una diferencia de no más de 48 horas. En una realización, los componentes de las terapias de combinación se administran con un intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas.

[0124] El uso de los términos “un”, “una”, “el”, “la” y referencias similares en el contexto de la descripción de la divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario. La recitación de rangos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si se recitara individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la divulgación y no es una limitación del alcance de la divulgación a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse en el sentido de que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la divulgación.

[0125] El término "aproximadamente", como se usa aquí, incluye el número recitado ± 10%. Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

[0126] En la presente descripción, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desprende de un átomo o grupo de átomos en lo que se considera la parte residual o principal de la molécula en una determinada reacción. Los grupos salientes ejemplares no limitivos incluyen -Cl, -I, -Br, -OTf, -OMs y -OTs.

[0127] En la presente descripción, el término "halo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -Cl, -F, -Br, o -I.

[0128] En la presente descripción, el término "nitro" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NO_2.

[0129] En la presente descripción, el término "ciano", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -CN.

[0130] En la presente descripción, el término "hidroxi", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a -OH.

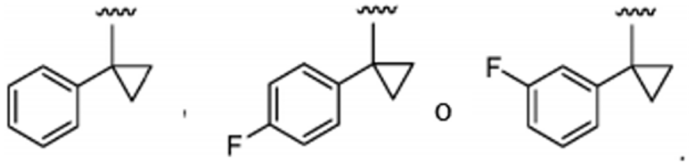
[0131] En la presente descripción, el término "alquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos no sustituidos de cadena lineal o ramificada que contienen uno a doce átomos de carbono, es decir, C_{1-12} alquilo, o el número de átomos de carbono designado, p. ej., un alquilo C_1 tal como metilo, un alquilo C_2 tal como etilo, un alquilo C_3 tal como propilo o isopropilo, y así sucesivamente. En una realización, el grupo alquilo es un C_{1-10} alquilo de cadena lineal. En otra realización, el alquilo del grupo es una cadena ramificada C_{3-10} alquilo. En otra realización, el grupo alquilo es un C_{1-6} alquilo de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es una cadena ramificada C_{3-6} alquilo. En otra realización, el grupo alquilo es un C_{1-4} alquilo de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{3-4} de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo C_{3-4} alquilo de cadena lineal o ramificada. Grupos C_{1-10} alquilo no limitivos ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Grupos C_{1-4} alquilo no limitivos ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y *iso*-butilo.

[0132] En la presente descripción, el término "alquilo opcionalmente sustituido" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes elegidos independientemente entre nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo y cicloalquilo. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente entre nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo y -CHO. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos no limitivos incluyen -$CH_2CH_2NO_2$, -$CH_2SO_2CH_3CH_2CH_2CO_2H$, -$CH_2CH_2SO_2CH_3$, -$CH_2CH_2COPh$, y -$CH_2C_6H_{11}$. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos no limitivos también incluyen -CH_2CH_2CHO, -$CH_2CH_2CH_2CHO$ y -$CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$.

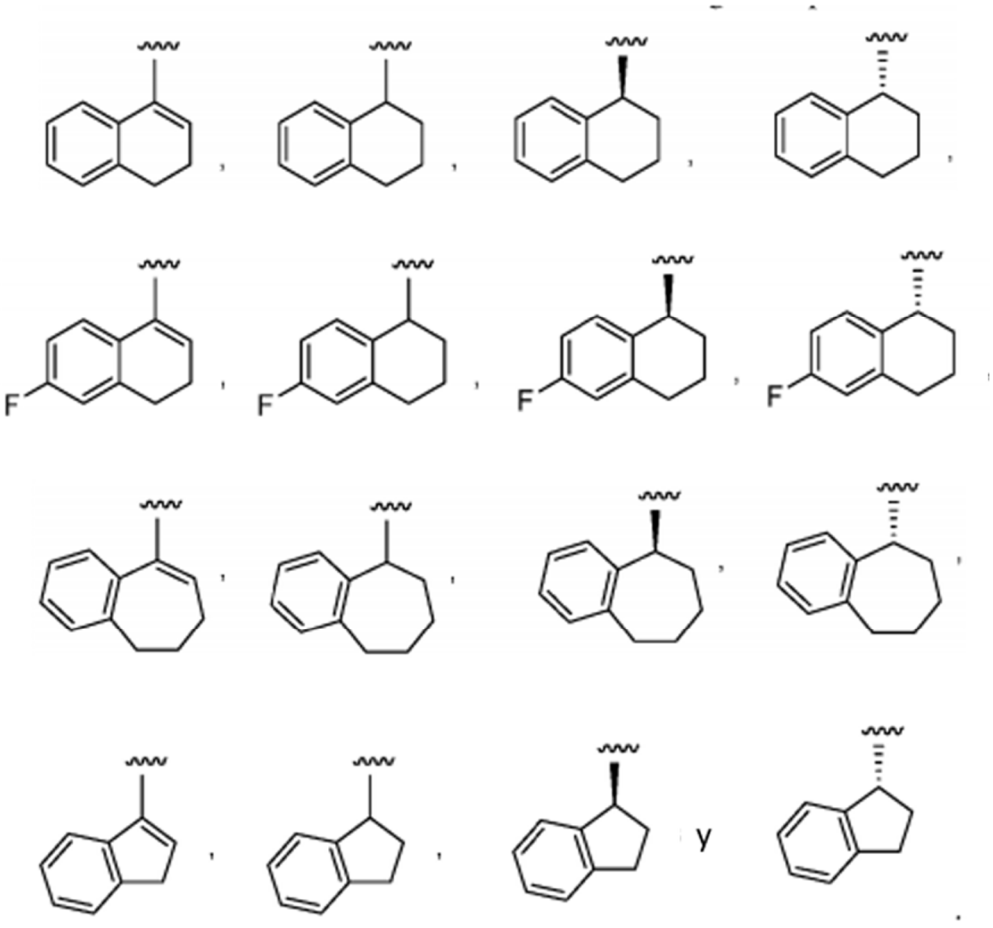
[0133] En la presente descripción, el término "cicloalquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a no sustituido saturado y parcialmente insaturado, p. ej., que contiene uno o dos dobles enlaces, hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen uno a tres anillos que tienen de de tres a doce átomos de carbono, es decir, C_{3-12} cicloalquilo, o el número de carbonos designado. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el cicloalquilo está saturado. En otra realización, el cicloalquilo está insaturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo C_{3-8} cicloalquilo. En otra realización, el

grupo cicloalquilo es un grupo C_{3-7} cicloalquilo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo C_{5-7} cicloalquilo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo C_{3-6} cicloalquilo. El término "cicloalquilo" incluye grupos en los que un anillo $-CH_2-$ está reemplazado por un -C(=O)-. Los grupos cicloalquilo ejemplares no limitivos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclopentanona.

[0134] En la presente descripción, el término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un cicloalquilo que es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, (amino)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo y (heterociclo)alquilo. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, p. ej.,



[0135] El término cicloalquilo opcionalmente sustituido incluye grupos cicloalquilo que tienen un arilo condensado opcionalmente sustituido, p. ej., fenilo, o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido, p. ej., piridilo. Un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene un grupo arilo opcionalmente sustituido condensado o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido condensado puede unirse al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo cicloalquilo. En una realización, el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido es un grupo cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que tiene un grupo fenilo condensado, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los ejemplos no limitivos incluyen:



[0136] En la presente descripción, el término "alquenilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alquenilo es un grupo C_{2-6} alquenilo. En otra realización, el grupo alquenilo es un grupo C_{2-4} alquenilo. Los ejemplos de grupos alquenilo no limitivos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo.

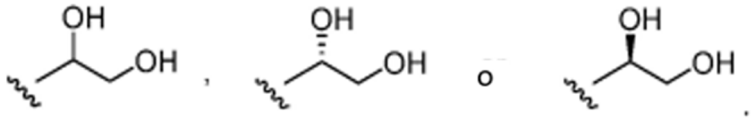
[0137] En la presente descripción, el término "alquenilo opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquenilo que está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxilalquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heterociclo opcionalmente sustituido.

[0138] En la presente descripción, el término "alquinilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquinilo tiene un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquinilo es un grupo C_{2-6} alquinilo. En otra realización, el grupo alquinilo es un grupo C_{2-4} alquinilo. Los grupos alquinilo ejemplares no limitivos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo.

[0139] En la presente divulgación, el término "alquinilo opcionalmente sustituido" como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquinilo que es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo y $-Si(R)_3$, en donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo.

[0140] En la presente descripción, el término "haloalquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más flúor, cloro, bromo y/o yodo. En una realización, el grupo alquilo está sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor y/o cloro. En otra realización, el grupo haloalquilo es un grupo C_{1-4} haloalquilo. Los grupos haloalquilo ejemplares no limitivos incluyen grupos de fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y triclorometilo.

[0141] En la presente descripción, el término "hidroxialquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres, grupos hidroxi. En una realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo monohidroxialquilo, es decir, sustituido con un grupo hidroxi. En otra realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo dihidroxialquilo, es decir, sustituido con dos grupos hidroxi, p. ej.,



[0142] En otra realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo C_{1-4} hidroxialquilo. Los grupos hidroxialquilo ejemplares no limitivos incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, tales como 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

[0143] En la presente descripción, el término "(cicloalquil)alquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el alquilo(cicloalquil), es un "(C_{3-6} cicloalquil) C_{1-4} alquilo", es decir, un C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{3-6} cicloalquilo no sustituido o sustituido. Grupos (cicloalquil)alquilo no limitivos ejemplares incluyen



[0144] En la presente descripción, el término "alcoxi" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo opcionalmente alquilo sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. En una realización, el grupo alcoxi es un C_{1-6} alquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. En otra realización, el grupo alcoxi se elige entre un C_{1-4} alquilo unido a un átomo de oxígeno terminal, p. ej., metoxi, etoxi, terc-butoxi, $-OCH_2CH_2C{\equiv}CH$ y $-OCH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$.

[0145] En la presente descripción, el término "alquiltio" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se

refiere a un átomo de azufre sustituido por un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo alquiltio es un grupo C_{1-4} alquiltio. Los grupos alquiltio ejemplares no limitivos incluyen -SCH_3 y -SCH_2CH_3.

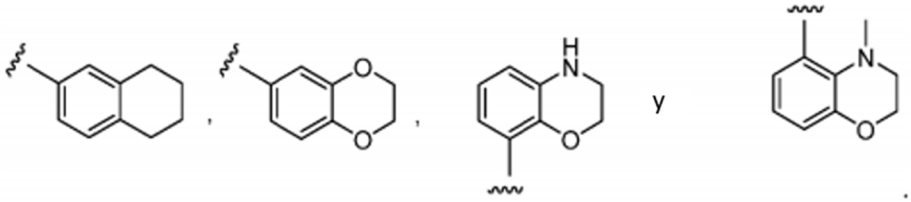
[0146] En la presente descripción, el término "alcoxialquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares no limitativos incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, isopropoximetilo, propoxietilo, propoximetilo, butoximetilo, butoximetilo, propoximetilo, propoximetilo y pertoximetilo.

[0147] En la presente descripción, el término "haloalcoxi", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Los ejemplos de grupos haloalcoxi no limitivos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0148] En la presente descripción, el término "arilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a sistemas de anillos no sustituidos monocíclicos o aromáticos bicíclicos que tienen de seis a catorce átomos de carbono, es decir, un C_{6-14} arilo. Los grupos arilo ejemplares no limitivos incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo. En una realización, el grupo arilo es un fenilo o naftilo.

[0149] En la presente descripción, el término "arilo opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un arilo que está no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, (carboxamido)alquilo y mercaptoalquilo opcionalmente sustituido)alquilo.

[0150] En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo sustituidos no limitivos incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo 3,5-di-metilfenilo, 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo y 3-cloro-4-fluorofenilo. El término arilo opcionalmente sustituido incluye grupos fenilo que tienen anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos condensados y heterociclo condensados opcionalmente sustituidos. Un arilo opcionalmente sustituido que tiene un cicloalquilo condensado opcionalmente sustituido y un heterociclo condensado opcionalmente sustituido se une al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo de arilo. Los ejemplos no limitivos incluyen:



[0151] En la presente descripción, el término "ariloxi" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo opcionalmente sustituido arilo unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo ariloxi ejemplar no limitante es PhO-.

[0152] En la presente descripción, el término "aralquiloxi" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un aralquilo grupo unido a un átomo de oxígeno terminal. Un grupo aralquiloxi ejemplar no limitante es $PhCH_2O$-.

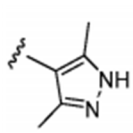
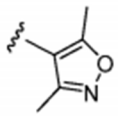
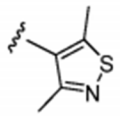
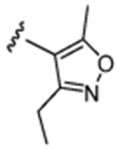
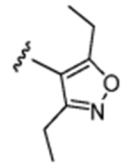
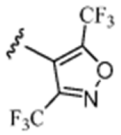
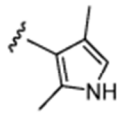
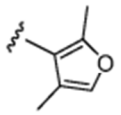
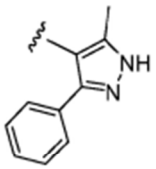
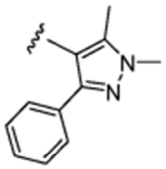
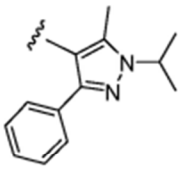
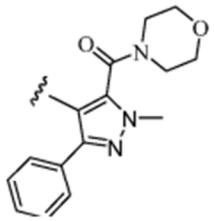
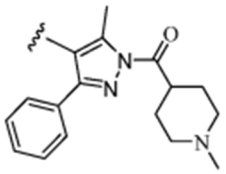
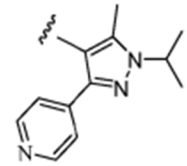
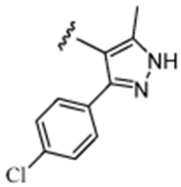
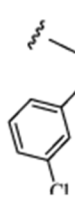
[0153] En la presente descripción, el término "heteroalquilo", como se usa por sí mismo o parte de otro grupo, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena estable lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos, que pueden ser el mismo o diferente, seleccionado de O, N o S, en donde: 1) el (los) átomo(s) de nitrógeno y el (los) átomo(s) de azufre puede(n) opcionalmente oxidarse; y/o 2) el (los) átomo(s) de nitrógeno puede(n) opcionalmente estar cuaternizado(s). Los heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en donde el grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula. En una realización, el grupo heteroalquilo contiene dos átomos de oxígeno. En una realización, el heteroalquilo contiene un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. En una realización, el heteroalquilo contiene dos átomos de nitrógeno. Los grupos heteroalquilo ejemplares no limitivos incluyen -$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, - $CH_2NHCH_2CH_2OCH_2$, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$NHCH_2CH_2N(H)CH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$ y -$OCH_2CH_2OCH_3$.

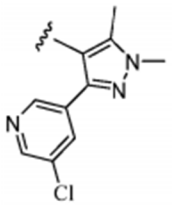
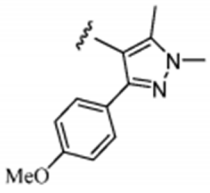
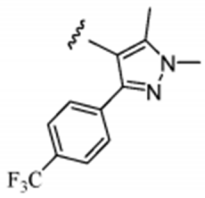
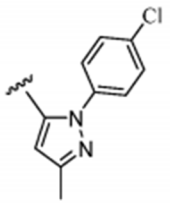
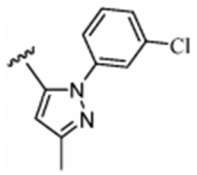
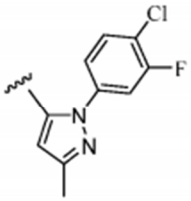
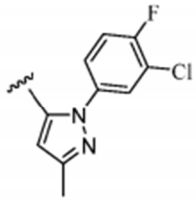
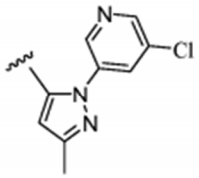
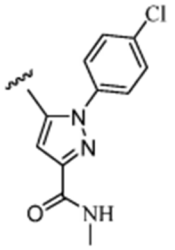
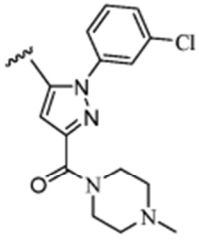
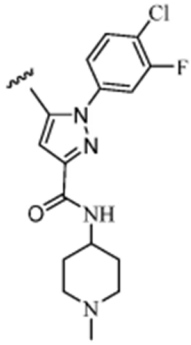
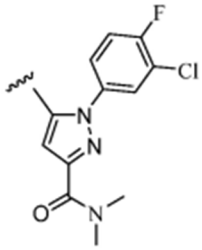
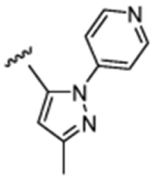
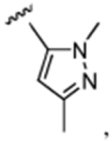
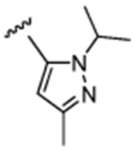
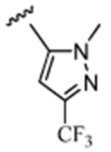
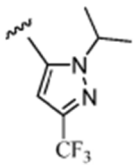
[0154] En la presente descripción, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a monocíclico no sustituido y sistemas de anillos aromáticos bicíclicos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo, es decir, un heteroarilo de 5 a 14 miembros, y en donde al menos un átomo de carbono de uno de los anillos se reemplaza con un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En otra realización, el heteroarilo tiene 5 átomos en el anillo, p. ej., tienilo, un heteroarilo de 5 miembros que tiene cuatro átomos de carbono y un átomo de azufre. En otra realización, el heteroarilo tiene 6 átomos en el anillo, p. ej., piridilo, un heteroarilo de 6 miembros que tiene cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Grupos de heteroarilo no limitivos ejemplares incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4a*H*-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo es tienilo (p. ej., tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (p. ej., 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (p. ej., 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (p. ej., 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (p. ej., 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (p. ej., piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (p. ej., pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (p. ej., tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (p. ej., isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (p. ej., oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo), isoxazolilo (p. ej., isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo) o indazolilo (p. ej., 1H-indazol-3-ilo). El término "heteroarilo" también incluye posibles N-óxidos. Un ejemplo de N-óxido no limitativo es el N-óxido de piridilo.

[0155] En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, es decir, el heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene 5 átomos de anillo en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares no limitivos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo.

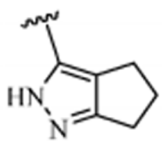
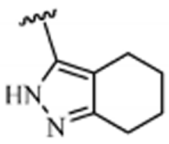
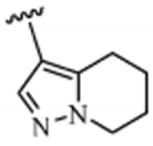
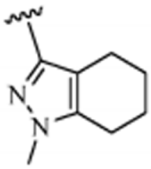
[0156] En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, p. ej., el heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene 6 átomos en el anillo en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza con un átomo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares no limitivos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

[0157] En la presente descripción, el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un heteroarilo que está no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes, p. ej., uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboxi, carboxialquilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo y (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. Se puede sustituir cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Los grupos heteroarilo de 5 miembros sustituidos ejemplares no limitivos incluyen, pero no se limitan a:

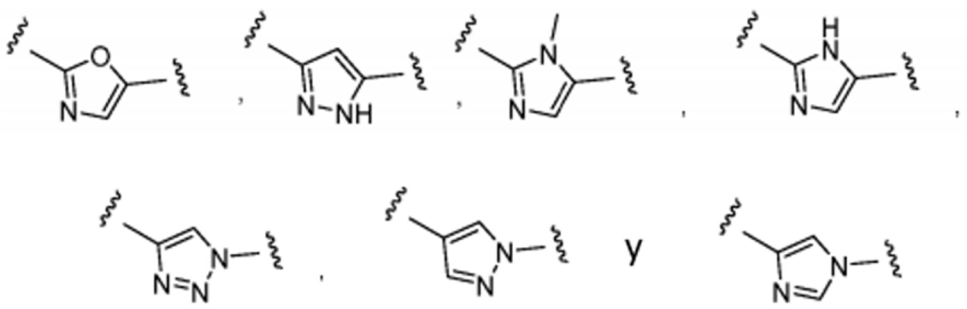

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

















y


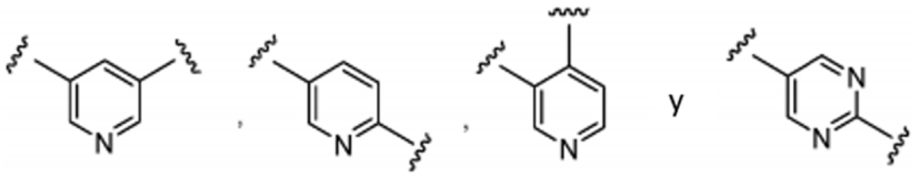
[0158] El término heteroarilo opcionalmente sustituido incluye grupos heteroarilo que tienen un cicloalquilo opcionalmente sustituido o grupo heterociclo opcionalmente sustituido condensado. Un heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido condensado o un grupo heterociclo condensado opcionalmente sustituido puede unirse al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo heteroarilo. Los ejemplos no limitivos incluyen:




y


[0159] En la presente divulgación, el término "heteroarilenilo" como se usa en este documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a una forma divalente de un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el heteroarilenilo es un heteroarilenilo de 5 miembros. Los ejemplos no limitivos de un heteroarilenilo de 5 miembros incluyen:

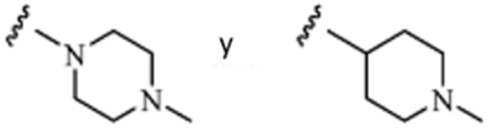


En una realización, el heteroarilenilo es un heteroarilenilo de 6 miembros. Ejemplos no limitivos de un heteroarilenilo de 6 miembros incluyen:



[0160] En la presente descripción, el término "heterocíclico" o "heterociclo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a no sustituido saturado y parcialmente insaturado, p. ej., que contiene uno o dos dobles enlaces, grupos cíclicos que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros del anillo, es decir, un heterociclo de 3 a 14 miembros, en donde al menos un átomo de carbono de uno de los anillos se reemplaza con un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, incluidos sulfóxido y sulfona, y/o átomos de nitrógeno, que pueden oxidarse o cuaternizarse. El término "heterociclo" incluye grupos en los que un anillo -CH_2- se sustituye con un grupo -C(=O)-, p. ej., grupos ureido cíclicos tales como grupos 2-imidazolidinona y amida cíclicos tales como β-lactámicos, γ-lactámicos, δ-lactama, ε-lactama y piperazin-2-ona. El término "heterociclo" también incluye grupos que tienen grupos arilo opcionalmente sustituidos condensados, p. ej., indolinilo, croman-4-ilo. En una realización, el grupo heterociclo se elige entre un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El heterociclo se puede unir opcionalmente al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Los grupos heterociclo ejemplares no limitivos incluyen dioxanilo, tetrahidropiranilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, piperazin-2-ona, piperazina-2,6-diona, 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo e indolinilo.

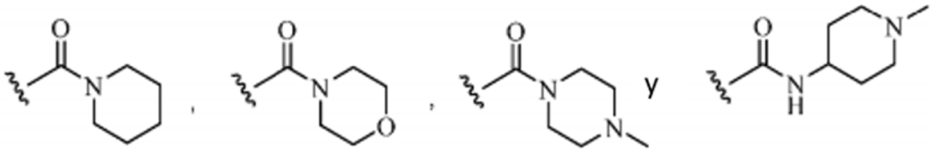
[0161] En la presente descripción, el término "heterociclo opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, se refiere a un heterociclo que está no sustituido o sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, $CF_3C(=O)$-, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxi cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo o (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituidos. La sustitución puede ocurrir en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible, o en ambos. Grupos heterociclo no limitivos ejemplares sustituidos incluyen:



[0162] En la presente descripción, el término "amino", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -$NR^{7a}R^{7b}$, donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{7a} y R^{7b} son tomados juntos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros. Los ejemplos de grupos amino no limitivos incluyen -NH_2 y -N(H)(CH_3).

[0163] En la presente descripción, el término "(amino)alquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino. Los ejemplos de grupos amino alquilo no limitivos incluyen -$CH_2CH_2NH_2$ y -$CH_2CH_2N(H)CH_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$ y -$CH_2N(H)$ciclopropilo.

[0164] En la presente descripción, el término "carboxamido" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{9a} y R^{9b} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, cada uno de R^{9a} y R^{9b} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, R^{9a} y R^{9b} se toman juntos para que, junto con el nitrógeno al que están unidos, formen un grupo heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros. Grupos carboxamido no limitivos ejemplares incluyen, pero no se limitan a $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $-CON(CH_3)_2$, -CON(H)Ph,



[0165] En la presente descripción, el término "sulfonamido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$, en donde R^{8a} y R^{8b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos de un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. Los ejemplos de grupos sulfonamido no limitivos incluyen $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$ y $-SO_2N(H)Ph$.

[0166] En la presente descripción, el término "alquilcarbonilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por un grupo alquilo. Un grupo alquilcarbonilo no limitante ejemplar es $-COCH_3$.

[0167] En la presente descripción, el término "arilcarbonilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido. Un grupo arilcarbonilo ejemplar no limitante es -COPh.

[0168] En la presente descripción, el término "alcoxicarbonilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por un grupo alcoxi. En una realización, el alcoxi es un C_{1-4} alcoxi. Los grupos alcoxicarbonilo ejemplares no limitivos incluyen -C(=O)OMe, -C(=O)OEt y -C(=O)OtBu.

[0169] En la presente descripción, el término "(alcoxi)alquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alcoxicarbonilo. Los grupos (alcoxicarbonil)alquilo ejemplares no limitivos incluyen $-CH_2C(=O)OMe$, $-CH_2C(=O)OEt$ y $-CH_2C(=O)OtBu$.

[0170] En la presente descripción, el término "alquilsulfonilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-SO_2-$, sustituido por cualquiera de los grupo alquilos mencionados anteriormente opcionalmente sustituidos. Un grupo alquilsulfonilo ejemplar no limitante es $-SO_2CH_3$.

[0171] En la presente descripción, el término "arilsulfonilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-SO_2-$, sustituido por cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituidos antes mencionados. Un grupo arilsulfonilo ejemplar no limitante es $-SO_2Ph$.

[0172] En la presente descripción, el término "mercaptoalquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores mencionados sustituidos por un grupo -SH.

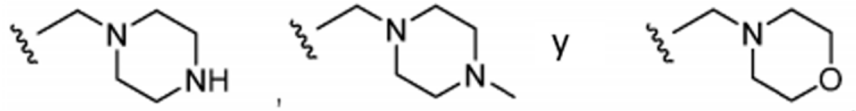
[0173] En la presente descripción, el término "carboxi" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de la fórmula -COOH.

[0174] En la presente descripción, el término "carboxialquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con un - COOH. Un grupo carboxialquilo no limitante ejemplar es $-CH_2CO_2H$.

[0175] En la presente descripción, los términos "aralquilo" o "arilalquilo" tal como se utiliza por sí mismos o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo aralquilo opcionalmente sustituido es un C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo arilo C_5 o C_6 opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo aralquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C_1 o C_2 sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo aralquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C_1 o C_2 sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitivos de grupos aralquilo opcionalmente sustituidos incluyen bencilo, fenetilo, $-CHPh_2$, $-CH_2$(4-F-Ph), $-CH_2$(4-Me-Ph), $-CH_2$(4-CF_3-Ph) y $-CH$(4-F-Ph)$_2$.

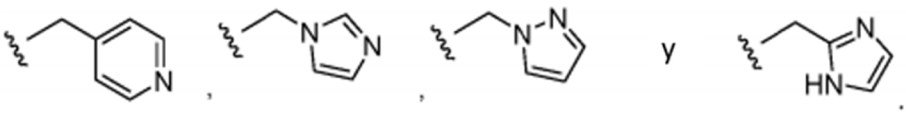
[0176] En la presente divulgación, los términos "(heterociclo)alquilo" como se usa por sí mismo o parte de otro grupo se

refiere a un alquilo sustituido con un opcionalmente grupo heterociclo sustituido. En una realización, el (heterociclo)alquilo es un C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo heterociclo opcionalmente sustituido. Grupos (heterociclo)alquilo no limitivos ejemplares incluyen:



[0177] En la presente descripción, el término "(carboxamido)alquilo" tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo sustituido con uno o dos grupos carboxamido. En una realización, el (carboxamido)alquilo es un C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo carboxamido, es decir, un (carboxamido)C_{1-4} alquilo. En otra realización, el (carboxamido)alquilo es un C_{1-4} alquilo sustituido con dos grupos carboxamido. Los grupos alquilo (carboxamido) ejemplares no limitivos incluyen $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3-CONH_2$, $-CH_2CON(H)CH_3$ y $-CH(CO_2NH_2)CH-_2CH_2CO_2NH_2$.

[0178] En la presente descripción, el término "(heteroaril)alquilo" tal como se utiliza por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el (heteroaril)alquilo es un C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, (heteroaril)alquilo es un C_1 alquilo sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido no limitivo ejemplar. Grupos (heteroaril)alquilo incluyen:

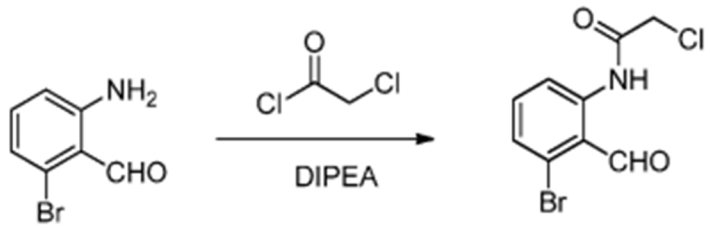


EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Síntesis de N-(3-bromo-2-formilfenil)-2-cloroacetamida (ZBC43)

[0179]



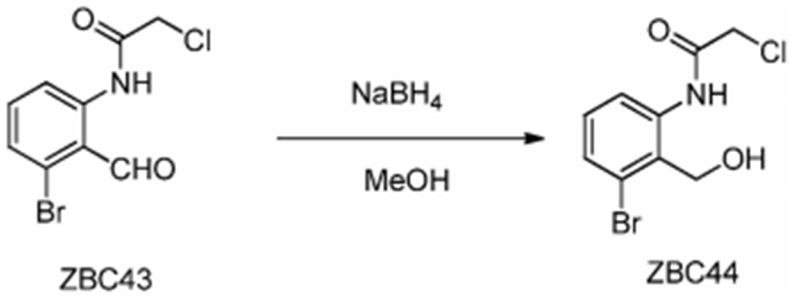
ZBC43

[0180] Una solución de 2-amino-6-bromobenzaldehído (50 mg) en DCM (10 ml) se enfrió a 0°C y DIPEA (37 µL) se añadió lentamente. Luego se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (17 µl). Después de agitar a 0ºC durante 30 min, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC43 en 42 mg. ESI-MS calculado para $C_9H_8BrClNO_2$ $[M+H]^+$ = 275,9; Observado: 276,0. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,32 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,78 - 8,70 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 4,22 (s, 2H).

EJEMPLO 2

Síntesis de N-(3-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-2-cloroacetamida (ZBC44)

[0181]



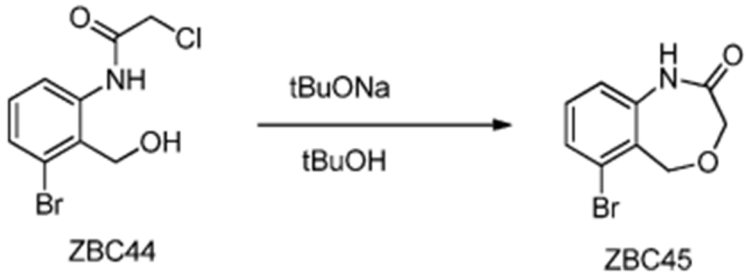
ZBC43 ZBC44

[0182] Una solución de ZBC43 (600 mg) en metanol (30 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente $NaBH_4$ (157 mg). Después de 30 min, se terminó la reacción y se evaporó el disolvente al vacío. Los residuos restantes se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC44 en 560 mg.

EJEMPLO 3

Síntesis de 6-bromo-3,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(1H)-ona (ZBC45)

[0183]



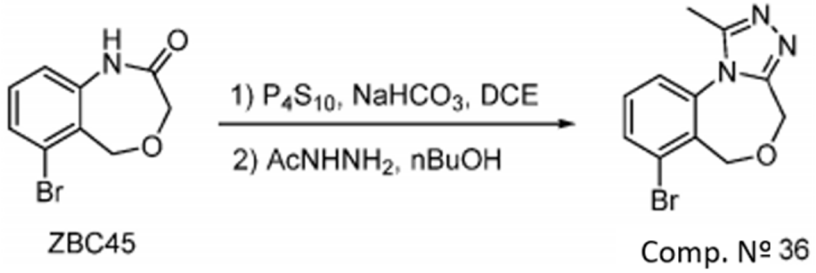
ZBC44 ZBC45

[0184] Una suspensión de NaOtBu (3 g) en tBuOH (50 mL) se calentó a 80°C hasta que se convirtió en una solución transparente. Luego se añadió ZBC44 (4,8 g) en una porción y la reacción se calentó a 80ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC45 en 3,7 g. ESI-MS calculado para $C_9H_9BrNO_2$ $[M+H]^+$ = 241,98; Observado: 242,14. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,42 (s, 2H).

EJEMPLO 4

Síntesis de 7-bromo-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 36)

[0185]



ZBC45 Comp. Nº 36

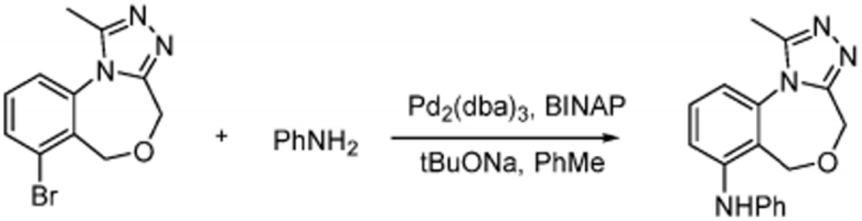
[0186] Se agitó una suspensión de P_4S_{10} (147 mg, 0,66 mmol) y $NaHCO_3$ (70 mg, 0,66 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) durante 10 minutos antes de la adición de ZBC45 (85 mg). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se

disolvieron en nBuOH (10 ml) y se añadió $AcNHNH_2$ (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. El Comp. Nº 36 se aisló en 45 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{11}H_{11}BrN_3O$ $[M+H]^+$ = 280,00; Observado: 280,42. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).

EJEMPLO 5

Síntesis de 1-metil-N-fenil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-amina (Comp. Nº 37)

[0187]



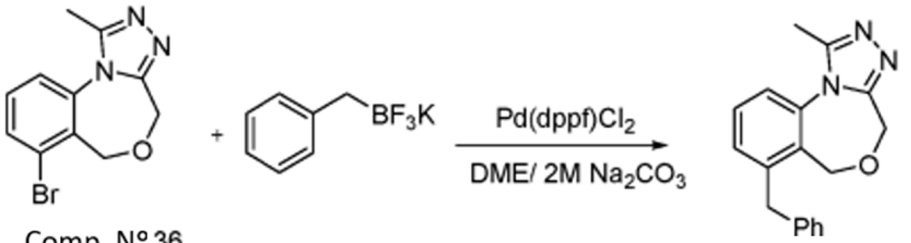
Comp. Nº 36 Comp. Nº37

[0188] $Pd_2(dba)_3$ (18 mg) y BINAP (26 mg) se mezclaron en tolueno anhidro. Y la mezcla se calentó a reflujo durante 3-4 minutos. Esta mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo que contenía Comp. Nº 36 (60 mg), PhNH2 (88 mg), tBuONa (60 mg) y tolueno (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche antes de inactivar con metanol. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 37 como una sal CF_3CO_2H en 1,7 mg. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{17}N_4O$ $[M+H]^+$ = 293,14; Observado: 293,45. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).

EJEMPLO 6

Síntesis de 7-bencil-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 38)

[0189]



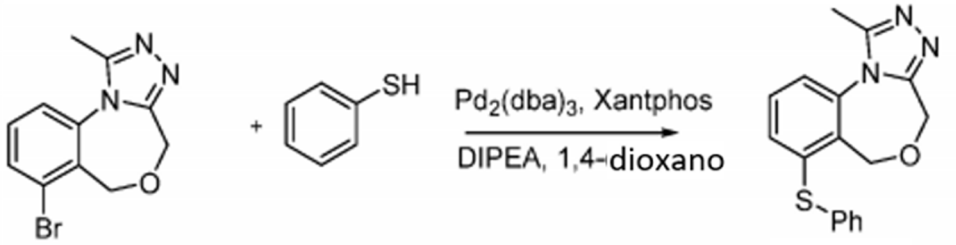
Comp. Nº 36 Comp. Nº 38

[0190] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg). En atmósfera de N_2, se añadieron DME (3 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 38 se aisló en 20 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{18}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$ = 292,14; Observado: 292,56. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,20 (m, 3H), 4,59 (brs, 4H), 4,28 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 7

Síntesis de 1-metil-7-(feniltio)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 39)

[0191]



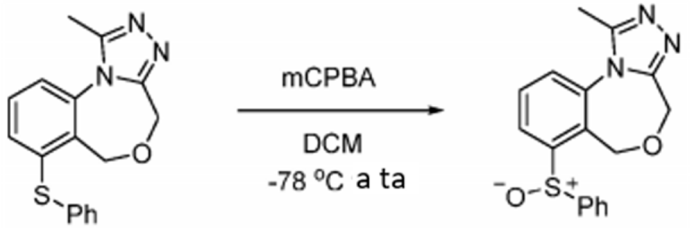
Comp. Nº36 Comp. Nº 39

[0192] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (30 mg), DIPEA (56 µL) y 1,4-dioxano (4 ml) bajo N_2, $Pd_2(dba)_3$ (10 mg), Xantphos (12 mg) y PhSH (14 mg) fue añadido. Y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 39 como una sal CF_3CO_2H en 12 mg. ESI-MS calculada para $C_{17}H_{16}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 310,10; Observado: 310,44. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 4,80 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 8

Síntesis de 1-metil-7-(fenilsulfinil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 41)

[0193]



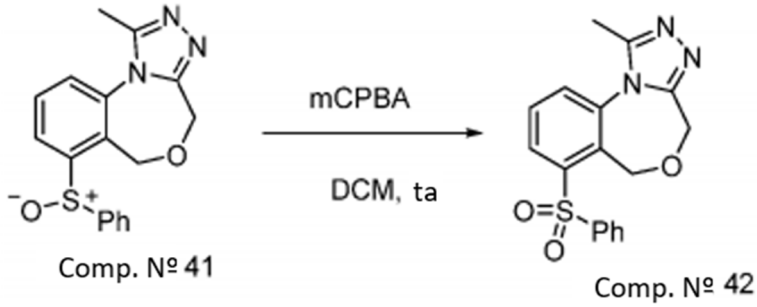
Comp. Nº 39 Comp. Nº 41

[0194] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 39 (30 mg) en DCM (4 ml) a -78ºC, se añadió mCPBA (16 mg). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 41 como una sal CF_3CO_2H en 23 mg. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{16}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ = 326,09; Observado: 326,35. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 4,98 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

EJEMPLO 9

Síntesis de 1-metil-7-(fenilsulfonil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 42)

[0195]



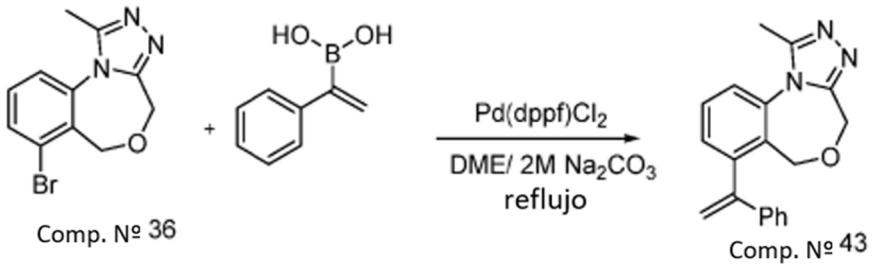
Comp. Nº 41 Comp. Nº 42

[0196] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 41 (30 mg) en DCM (4 ml) a ta, se añadió mCPBA (32 mg). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a ta durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 42 como una sal CF_3CO_2H en 17 mg. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{16}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ = 342,09; Observado: 342,46.

EJEMPLO 10

Síntesis de 1-metil-7-(1-fenilvinil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 43)

[0197]



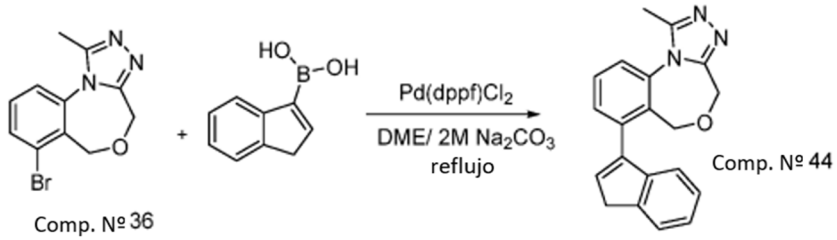
Comp. Nº 36 Comp. Nº 43

[0198] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), ácido (1-fenilvinil)borónico (30 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), bajo atmósfera de N_2, dimetoxietano (DME) (6 mL) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 43 se aisló en 17 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$ = 304,14; Observado: 304,45. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 6,01 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).

EJEMPLO 11

Síntesis de 7-(1H-inden-3-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 44)

[0199]



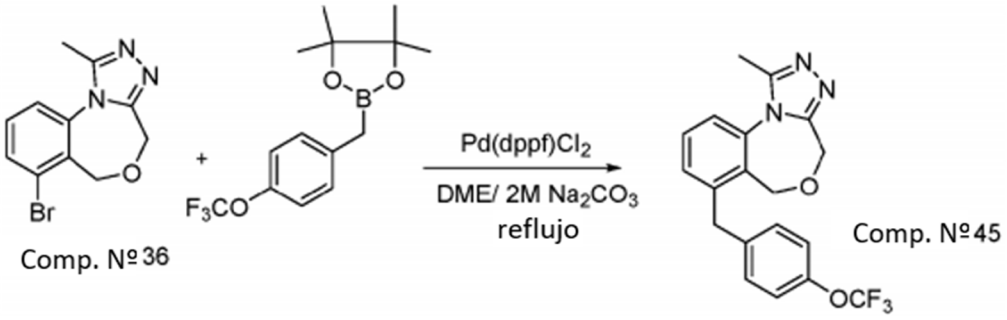
Comp. Nº 36 Comp. Nº 44

[0200] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), ácido (1H-inden-3-il)borónico (30 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), bajo atmósfera de N_2, DME (6 ml) y se añadió una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 44 se aisló en 19 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$ = 316,14; Observado: 316,63. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84-7,71 (m, 3H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

EJEMPLO 12

Síntesis de 1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 45)

[0201]



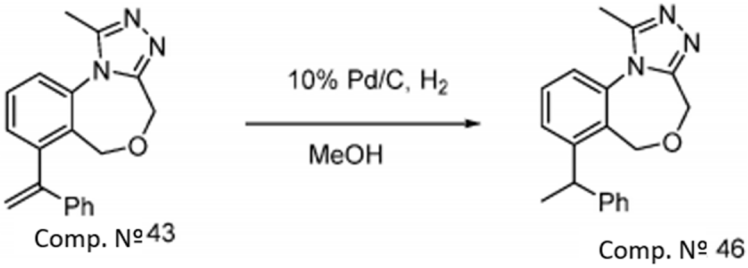
Comp. Nº 36 Comp. Nº 45

[0202] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,3,2-dioxaborolano (55 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) en atmósfera de N_2, se añadió DME (6 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, tomada con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 45 se aisló en 20 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 376,12; Observado: 376,34. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (sa, 4H), 4,32 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 13

Síntesis de 1-metil-7-(1-feniletil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 46)

[0203]



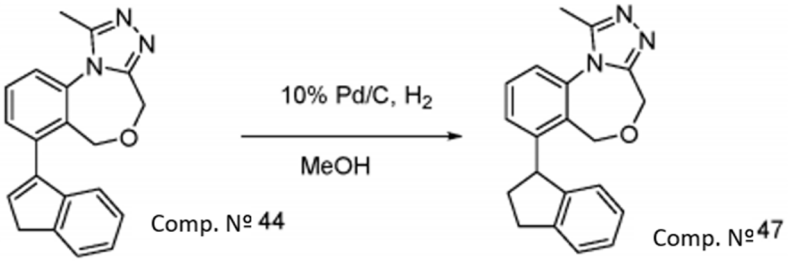
Comp. Nº 43 Comp. Nº 46

[0204] Comp. Nº 43 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 46 se aisló en 16 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$ = 306,16; Observado: 306,41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,15 (m, 5H), 4,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,53 (sa, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 14

Síntesis de 7-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 47)

[0205]



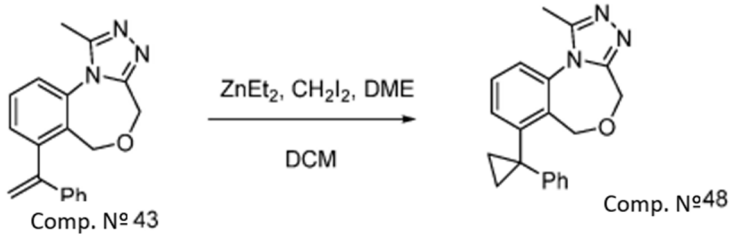
Comp. Nº 44 Comp. Nº 47

[0206] Comp. Nº 44 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 47 se aisló en 14 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$ = 318,16; Observado: 318,24.

EJEMPLO 15

Síntesis de 1-metil-7-(1-fenilciclopropil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 48)

[0207]

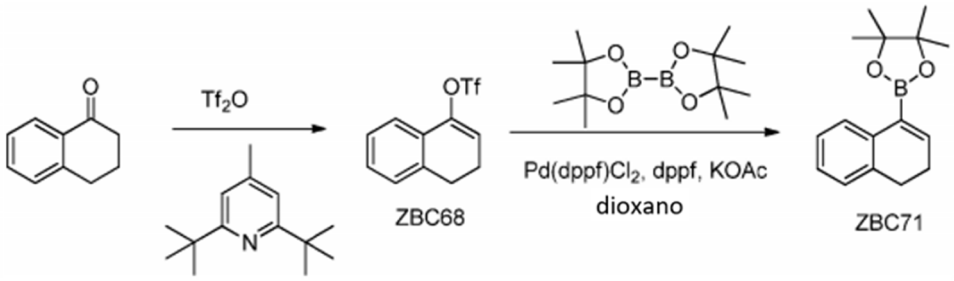


[0208] A una solución de Znet 2 (0,15 ml, 1 m en hexano) en DCM (2 ml) a -40°C, se añadió CH_2I_2 (25 µL). La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora. Luego se añadió CC1 3 COOH (1 mg) y DME (10 µL). La mezcla se agitó a -15ºC durante 1 h, luego se añadió Comp. Nº 43 (10 mg) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Luego se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 48 en 1 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$ = 318,16; Observado: 318,44. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (m, 4H).

EJEMPLO 17

Síntesis de 2-(3,4-dihidronaftalen-1-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (zbc71)

[0209]

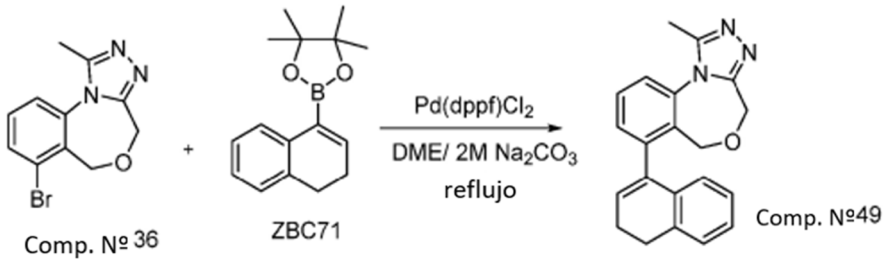


[0210] A un matraz de fondo redondo que contiene 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3 g) en DCE (70 ml) en atmósfera de N_2, Tf_2O (4,1 mL) y se añadió 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (6,3 g). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Luego se añadió hexano (200 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar ZBC68. A un matraz de fondo redondo que contenga $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g), dppf (1,2 g), KOAc (3,1 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g) en dioxano (100 ml) bajo atmósfera de N_2, ZBC68 en dioxano (50 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC71 en 2,1 g. ESI-MS calculado para $C_{16}H_{22}BO_2$ $[M+H]^+$ = 257,17; Observado: 257,32. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,18 -7,09 (m, 2H), 6,98 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,34 (td, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H).

EJEMPLO 18

Síntesis de 7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 49)

[0211]



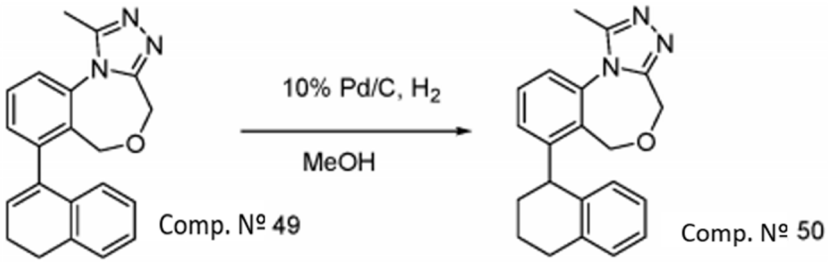
[0212] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), ZBC71 (55 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) bajo atmósfera de N_2, DME (6 mL) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C

durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 49 en 18 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{21}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$ = 330,16; Observado: 330,43. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 -7,69 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,11 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,50 (m, 2H).

EJEMPLO 19

Síntesis de 1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 50)

[0213]

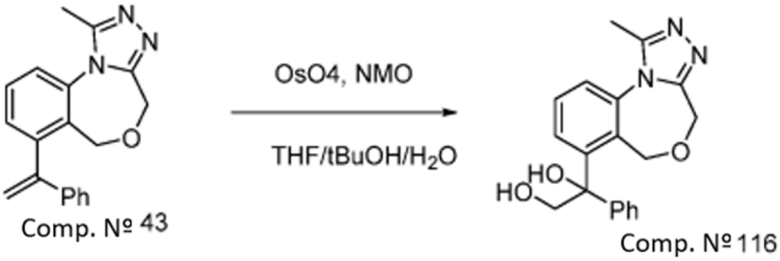


[0214] Comp. Nº 49 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 50 en 14 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{21}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$ = 332,17; Observado: 332,45. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,80-4,55 (m, 5H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,07 -1,76 (m, 3H).

EJEMPLO 20

Síntesis de 1-(1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)-1-feniletano-1,2-diol (Comp. Nº 116)

[0215]

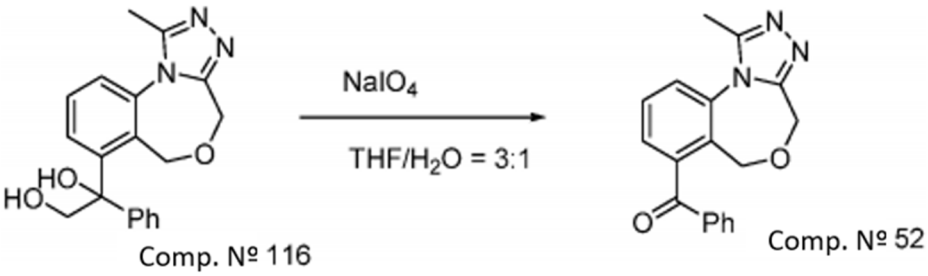


[0216] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 43 (100 mg) en THF (6 mL), tBuOH (6 mL) y H_2O (2 mL), NMO (58 mg) y una solución de OsO_4 (2,5% en peso en tBuOH, 0,4 mL) fue añadido. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 116 en 60 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{20}N_3O_3$ $[M+H]^+$ = 338,15; Observado: 338,43.

EJEMPLO 21

Síntesis de (1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)(fenil)metanona (Comp. Nº 52)

[0217]

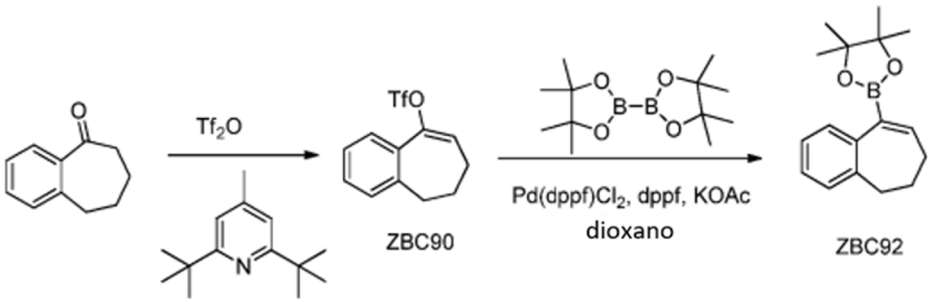


[0218] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 116 (80 mg) en THF (9 mL) y H_2O (3 mL), se añadió $NaIO_4$ (51 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 52 en 63 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{18}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 306,12; Observado: 306,36. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,95-7,83 (m, 4H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).

EJEMPLO 22

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-9-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (ZBC92)

[0219]

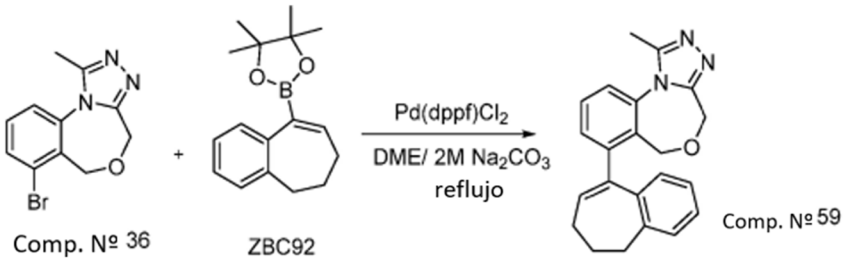


[0220] A un matraz de fondo redondo que contiene 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-ona (3 g) en DCE (70 mL) en atmósfera de N_2, Tf_2O (4,1 mL) y se añadió 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (6,3 g). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Luego se añadió hexano (200 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar ZBC90. A un matraz de fondo redondo que contenga $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g), dppf (1,2 g), KOAc (3,1 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g) en dioxano (100 ml) bajo atmósfera de N_2, ZBC90 en dioxano (50 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC92 en 1,3 g. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{24}BO_2$ $[M+H]^+$ = 271,18; Observado: 271,32.

EJEMPLO 23

Síntesis de 7-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-9-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 59)

[0221]



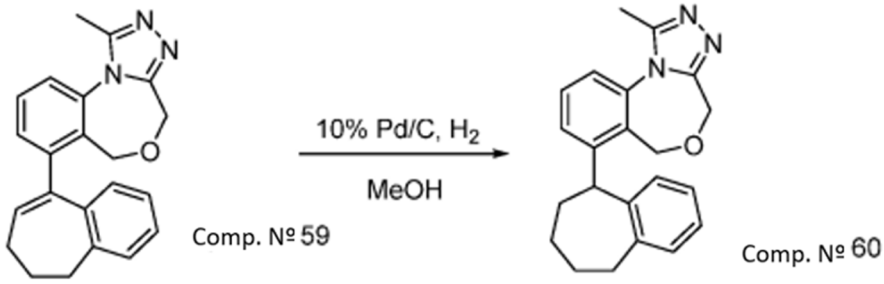
[0222] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 36 (28 mg, 0,1 mmol), ZBC92 (55 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) en atmósfera de N_2, DME (6 ml) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se

combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 59 en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$ = 344,17; Observado: 344,45. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 87,72 - 7,63 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,86-2,76 (m, 5H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,13 (m, 2H).

EJEMPLO 24

Síntesis de 1-metil-7-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 60)

[0223]

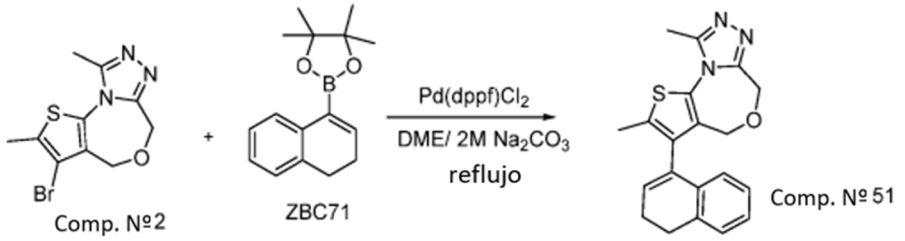


[0224] Comp. Nº 59 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 60 en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{24}N_3O$ $[M+H]^+$ = 346,19; Observado: 346,43. RMN 1 H (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 16,4, 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,74-4,66 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,19-4.07 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,37 -1,89 (m, 5H), 1,45 (m, 1H).

EJEMPLO 25

Síntesis de 3-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 51)

[0225]

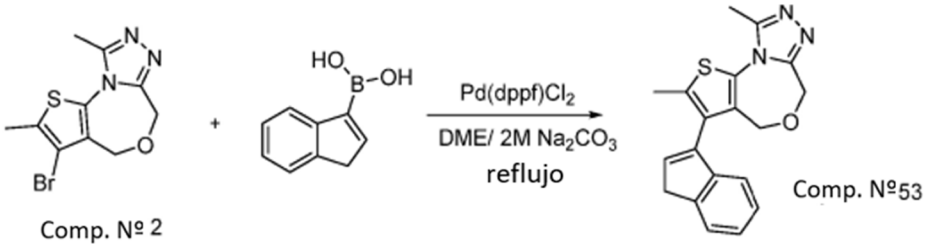


[0226] a un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 2 (30 mg, 0,1 mmol), ZBC71 (55 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) bajo atmósfera de N_2, DME (6 mL) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 51 en 20 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{20}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 350,13; Observado: 350,53.

EJEMPLO 26

Síntesis de 3-(1H-inden-3-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 53)

[0227]

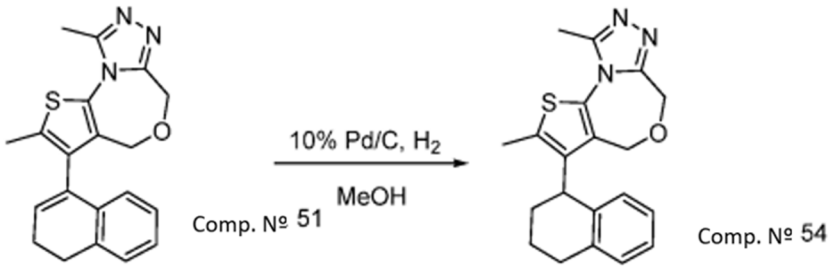


[0228] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 2 (30 mg, 0,1 mmol), ácido (1H-inden-3-il)borónico (30 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), bajo atmósfera de N_2, DME (6 mL) y se añadió una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 53 se aisló en 14 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{18}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 336,11; Observado: 336,48. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,70 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

EJEMPLO 27

Síntesis de 2,9-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4,]triazolo[3,4-c][1,4oxazepine (Comp. Nº 54

[0229]

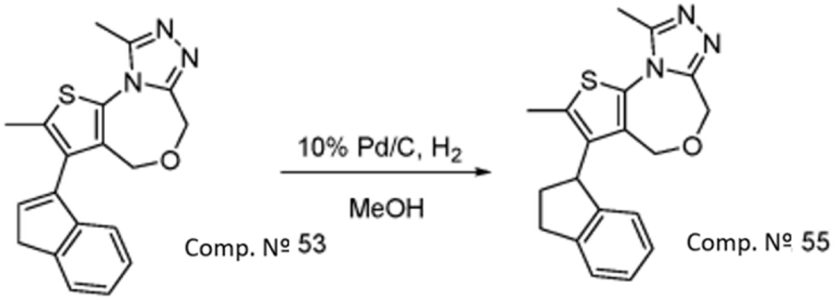


[0230] Comp. Nº 51 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). a continuación, 10% de Pd/C (se añadió 4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. los residuos se purificaron por HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 54 en 6 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{22}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 352,14; Observado: 352,33.

EJEMPLO 28

Síntesis de 3-(2, 3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 55)

[0231]

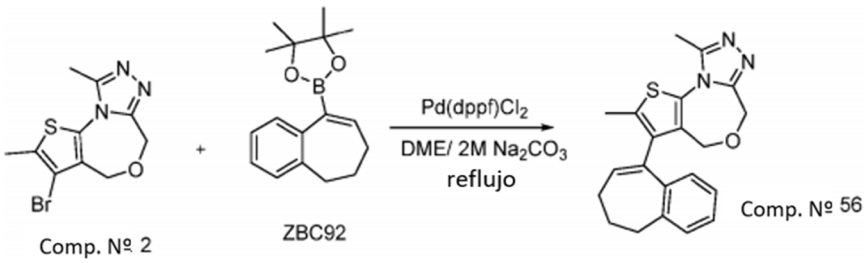


[0232] Comp. Nº 53 (20 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a Roo m temperatura durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 55 en 5 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{19}H_{20}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 338,13; Observado: 338,54.

EJEMPLO 29

Síntesis de 3-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-9-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 56)

[0233]

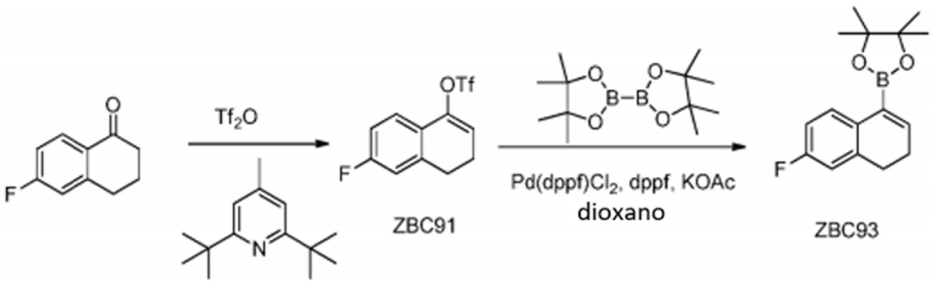


[0234] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 2 (30 mg, 0,1 mmol), ZBC92 (65 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) bajo atmósfera de N_2, DME (6 mL) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 56 en 11 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{21}H_{22}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 364,14; Observado: 364,43.

Ejemplo 30

Síntesis de 2-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (ZBC93)

[0235]

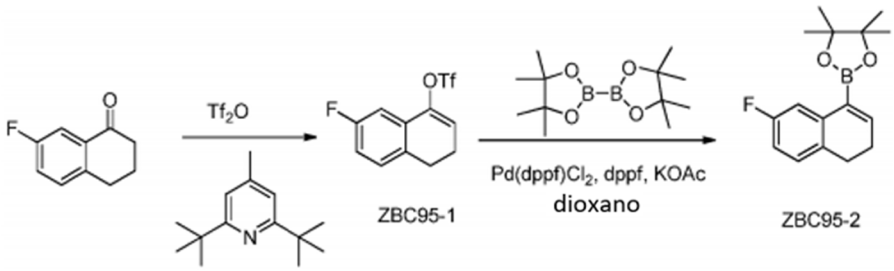


[0236] A un matraz de fondo redondo que contiene 6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3 g) en DCE (70 ml) bajo atmósfera de N_2s, se añadió Tf_2O (4,1 ml) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (6,3 g). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Luego se añadió hexano (200 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar ZBC91 que se usó directamente sin purificación. A un matraz de fondo redondo que contenga $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g), dppf (1,2 g), KOAc (3,1 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g) en dioxano (100 ml) bajo atmósfera de N_2, se añadió ZBC91 en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC93 en 1,4 g. ESI-MS calculada para $C_{16}H_{21}BFO_2$ $[M+H]^+$ = 275,16; Observado: 275,35. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75-7,69 (m, 1H), 6,96 - 6,78 (m, 3H), 2,73 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,31 (td, *J* = 8,0, 4,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H).

EJEMPLO 31

Síntesis de 2-(7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (ZBC95-2)

[0237]

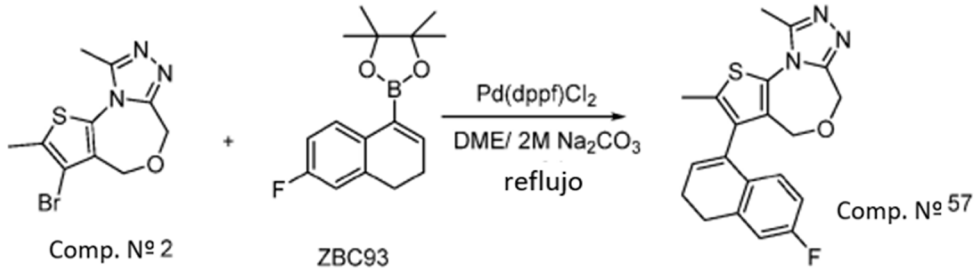


[0238] A un matraz de fondo redondo que contiene 7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3 g) en DCE (70 mL) bajo atmósfera de N_2, Tf_2O (4,1 mL) y se añadió 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (6,3 g). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Luego se añadió hexano (200 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar ZBC95-1 que se usó directamente sin purificación. A un matraz de fondo redondo que contenga $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g), dppf (1,2 g), KOAc (3,1 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,4 g) en dioxano (100 ml) en atmósfera de N_2 se añadió atmósfera, ZBC95-1 en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC95-2 en 1,0 g. ESI-MS calculada para $C_{16}H_{21}BF0_2$ $[M+H]^+$ = 275,16; Observado: 275,22.

EJEMPLO 32

Síntesis de 3-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 57)

[0239]

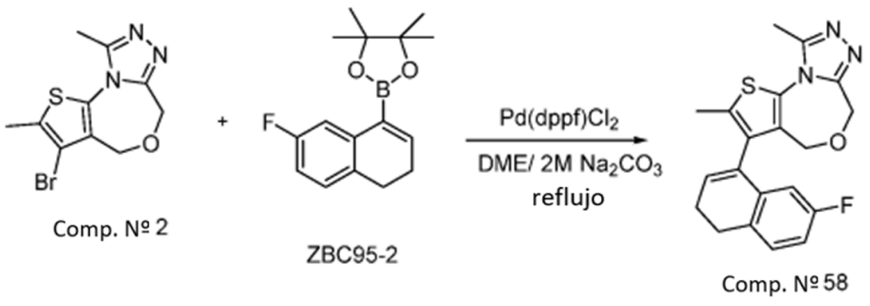


[0240] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 2 (30 mg, 0,1 mmol), ZBC93 (70 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) en atmósfera de N_2, DME (6 ml) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 57 en 20 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{19}FN_3OS$ $[M+H]^+$ = 368,12; Observado: 368,44. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,00 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,4, 5,8 Hz, 1 H), 6,04 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

EJEMPLO 33

Síntesis de 3-(7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 58)

[0241]

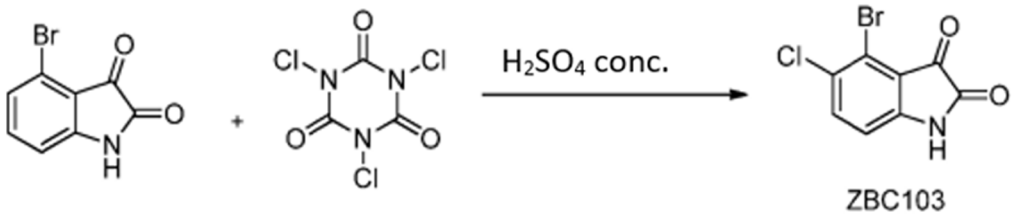


[0242] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 2 (30 mg, 0,1 mmol), ZBC95-2 (70 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg) bajo atmósfera de N_2, DME (6 mL) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 58 en 21 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{19}FN_3OS$ $[M+H]^+$ = 368,12; Observado: 368,34. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,17 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,93-2,81 (m, 5H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 34

Síntesis de 4-bromo-5-cloroindolina-2,3-diona (ZBC103)

[0243]



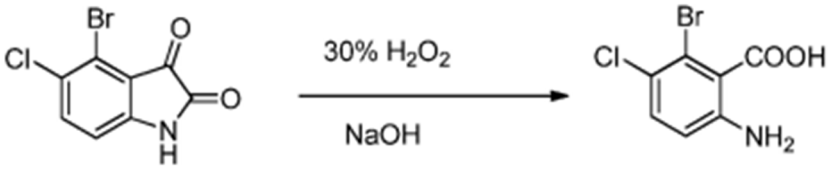
ZBC103

[0244] A una mezcla de 4-bromoisatina (3 g) y ácido tricloroisocianúrico (1,4 g) en un baño de hielo, 10 mL de H_2SO_4 conc. se añadió gota a gota durante un período de 5 minutos con agitación magnética. La mezcla se mantuvo en un baño de hielo con agitación durante 15 minutos. A continuación, se vertió la mezcla sobre hielo picado. Los cristales se recogieron y lavaron con agua fría para proporcionar 3,1 g de ZBC103 en forma de un sólido naranja.

EJEMPLO 35

Síntesis de ácido 6-amino-2-bromo-3-clorobenzoico (ZBC104)

[0245]



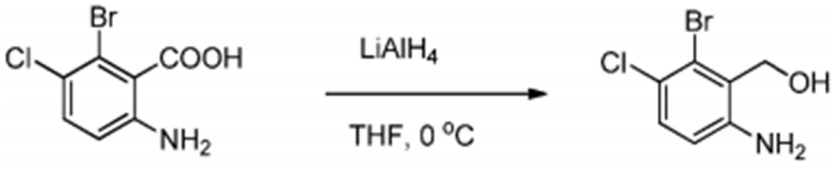
ZBC103 ZBC104

[0246] A un matraz de fondo redondo de 250 ml, ZBC103 (3 g) y 2 N NaOH (40 ml) se añadieron y el recipiente de reacción se enfrió a 0ºC. Luego se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl_2 N a 0ºC para producir el compuesto sólido. El material sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título. ESI-MS calculado para $C_7H_6BrClNO_2$ $[M+H]^+$ = 249,9; Observado: 250,11.

EJEMPLO 36

Síntesis de (6-amino-2-bromo-3-clorofenil)metanol (ZBC105-1)

[0247]



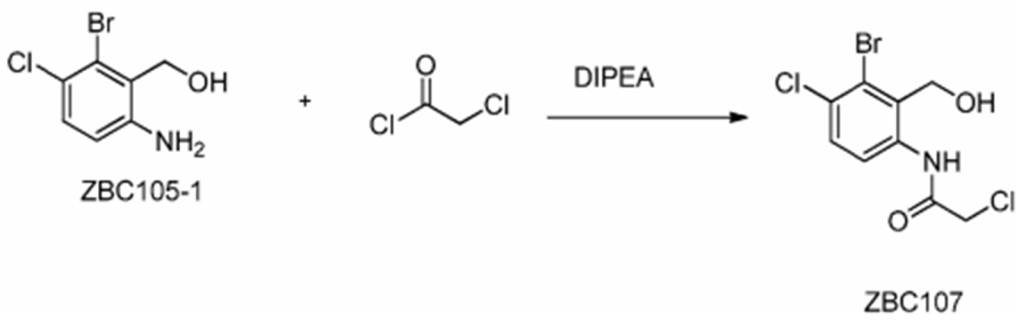
ZBC104 ZBC105-1

[0248] A un matraz de fondo redondo de 250 ml, ZBC104 (170 mg) y THF (40 ml) se añadieron y el recipiente de reacción se enfrió a 0ºC. Luego se añadió lentamente $LiAlH_4$ (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 3 h. Luego se añadió 2 N NaOH (15 ml). Después de 30 min, se evaporó el disolvente al vacío. Los residuos restantes se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC105-1 en 120 mg. ESI-MS calculado para $C_7H_8BrClNO$ $[M+H]^+$ = 235,94; Observado: 236,05. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H).

EJEMPLO 37

Síntesis de N-(3-bromo-4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-2-cloroacetamida (ZRC107)

[0249]

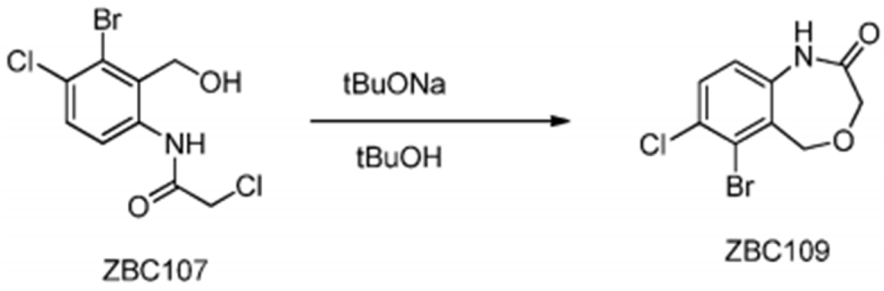


[0250] Se enfrió una solución de ZBC105-1 (50 mg) en DCM (10 ml) a 0ºC y se añadió lentamente DIPEA (37 µl). Luego se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (17 µl). Después de agitar a 0ºC durante 30 min, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC107 en 44 mg. ESI-MS calculado para $C_9H_9BrCl_2NO_2$ $[M+H]^+$ = 311,9; Observado: 312,1.

EJEMPLO 38

Síntesis de 6-bromo-7-cloro-3,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(1H)-ona (ZBC109)

[0251]

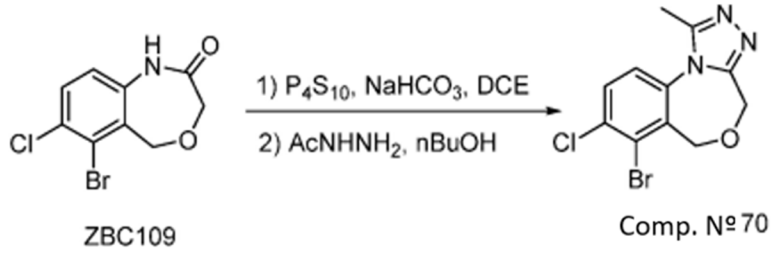


[0252] Una suspensión de NaOtBu (1 g) en tBuOH (50 mL) se calentó a 80°C hasta que se convierte en una solución transparente. Luego se añadió ZBC107 (1,6 g) en una porción y la reacción se calentó a 80ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC109 en 1,1 g. ESI-MS calculado para $C_9H_8BrClNO_2$ $[M+H]^+$ = 275,9; Observado: 276,1.

EJEMPLO 39

Síntesis de 7-bromo-8-cloro-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 70)

[0253]

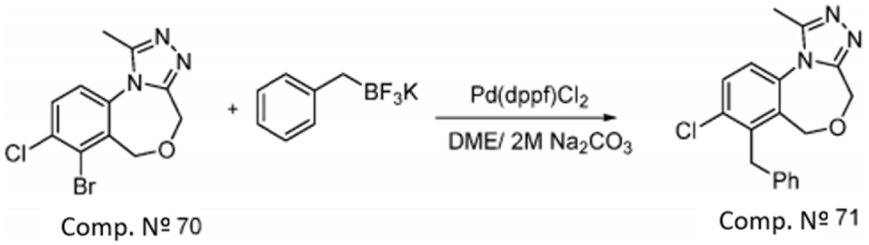


[0254] Una suspenstion de P_4S_{10} (147 mg, 0,66 mmol) y $NaHCO_3$ (70 mg, 0,66 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se agitó durante 10 min antes de la adición de ZBC109 (85 mg). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se disolvieron en nBuOH (10 ml) y se añadió $AcNHNH_2$ (135 mg). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 70 en 60 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{11}H_{10}BrClN_3O$ $[M+H]^+$ = 313,9; Observado: 314,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 40

Síntesis de 7-bencil-8-cloro-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 71)

[0255]

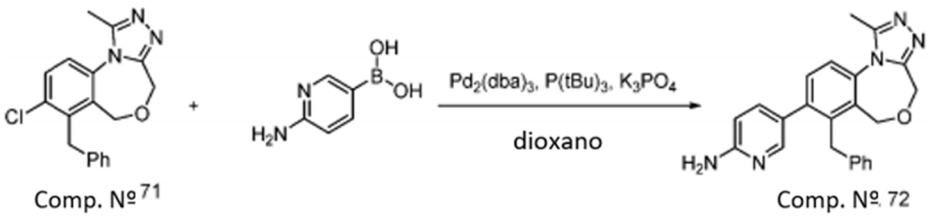


[0256] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 70 (31 mg, 0,1 mmol), sal de boroato (40 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg). En atmósfera de N_2, se añadieron DME (3 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 71 en 21 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{18}H_{17}ClN_3O$ $[M+H]^+$ = 326,1; Observado: 326,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,80 (s, 3H).

EJEMPLO 41

Síntesis de 5-(7-bencil-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)piridina-2-amina (Comp. Nº 72)

[0257]



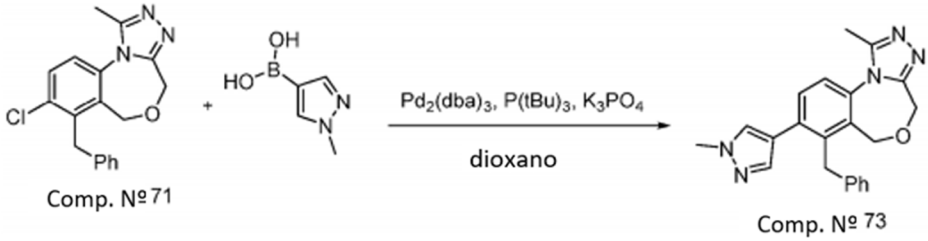
[0258] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico (43 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritertbutilfosfina (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 72 en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ = 384,1; Observado: 384,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).

EJEMPLO 42

Síntesis de 7-bencil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 73)

[0259]



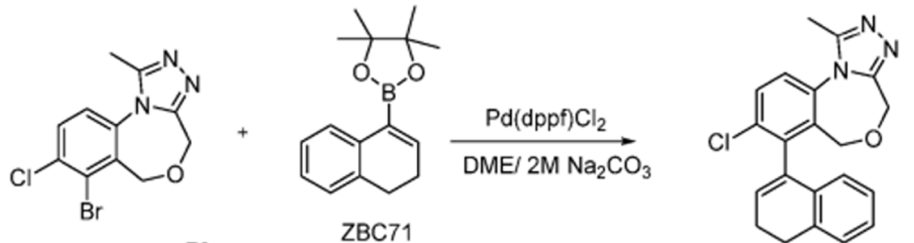
Comp. Nº 71 Comp. Nº 73

[0260] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (46 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritertbutilfosfina (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 73 en 8 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ = 372,18; Observado: 372,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

EJEMPLO 43

Síntesis de 8-cloro-7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 74)

[0261]



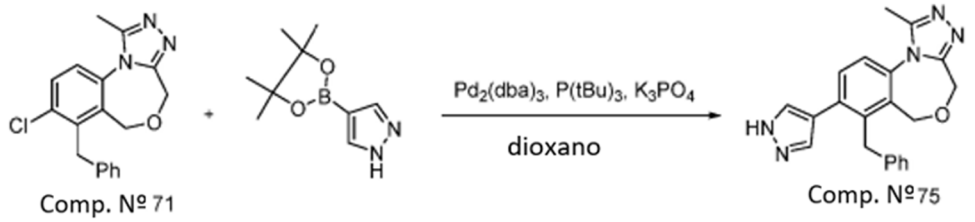
Comp. Nº 70 ZBC71 Comp. Nº 74

[0262] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 70 (31 mg, 0,1 mmol), ZBC71 (60 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg). En atmósfera de N_2, DME (6 ml) y una se añadió solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 74 en 14 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{21}H_{19C}1N_{30}$ $[M+H]^+$ = 364,1; Observado: 364,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6.07 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,58-2,48 (m, 2H).

EJEMPLO 44

Síntesis de 7-bencil-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 75)

[0263]

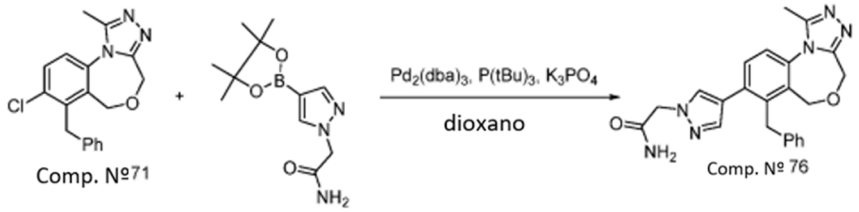


[0264] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (60 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfano (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µL) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 75 en 4 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{21}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$ = 358,1; Observado: 358,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

EJEMPLO 45

Síntesis de 2-(4-(7-bencil-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (Comp. Nº 76)

[0265]

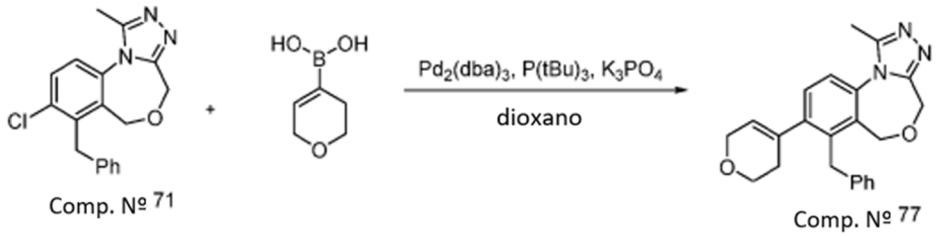


[0266] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (60 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfina (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 76 en 5 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{23}N_6O_2$ $[M+H]^+$ = 415,18; Observado: 415,5.

EJEMPLO 46

Síntesis de 7-bencil-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 77)

[0267]

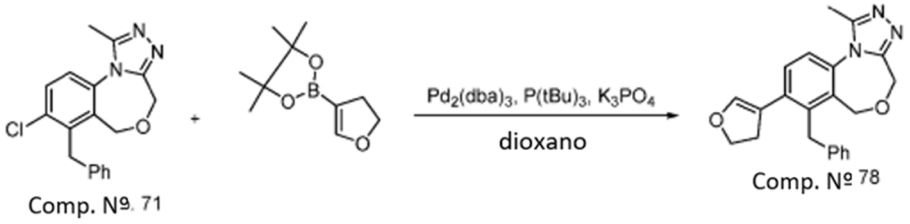


[0268] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), ácido (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)borónico (60 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfina (12 mg) y se añadieron K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 77 en 6 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 374,18; Observado: 374,5.

EJEMPLO 47

Síntesis de 7-bencil-8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 78)

[0269]

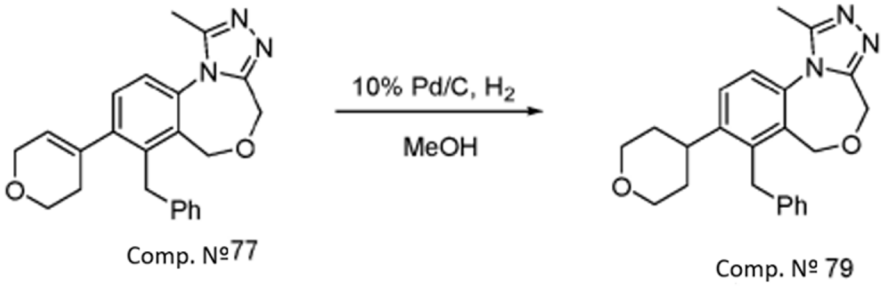


[0270] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), se añadieron 2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (60 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfina (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 78 en 8 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{22}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 360,17; Observado: 360,4.

EJEMPLO 48

Síntesis de 7-bencil-1-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 79)

[0271]

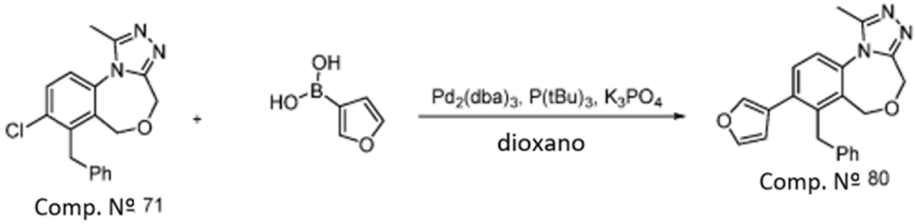


[0272] Se disolvió el Comp. Nº 77 (20 mg) en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 79 en 11 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{26}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 376,20; Observado: 376,4.

EJEMPLO 49

Síntesis de 7-bencil-8-(furan-3-il)-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 80)

[0273]



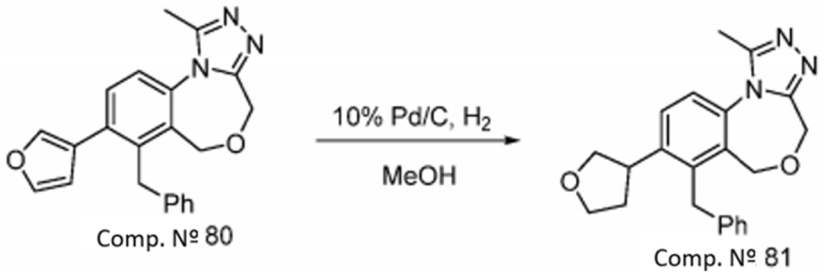
[0274] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (31 mg, 0,1 mmol), ácido furan-3-ilborónico (60 mg), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfina (12 mg) y K_3PO_4 (60 mg), dioxano (5 ml) y agua (100 µl) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 80 en 15 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{20}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 358,15; Observado: 358,5. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 50

Síntesis de 7-bencil-1-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-4,6-dihidrobenzo[e][1, 2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 81)

[0275]



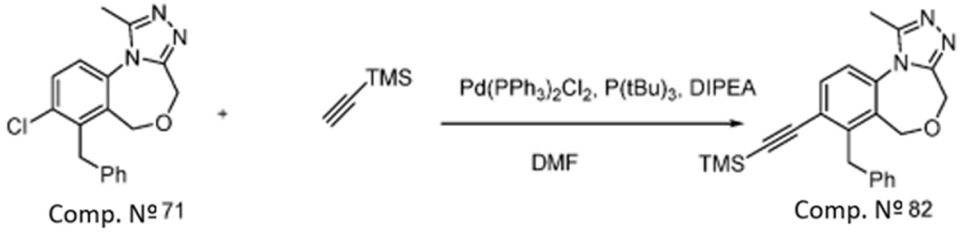
Comp. Nº 80 Comp. Nº 81

[0276] Se disolvió Comp. No. 80 (20 mg) en una mezcla de metanol (4,0 ml). Después, se añadió 10% Pd/C (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 81 en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 362,18; Observado: 362,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (td, *J* = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

EJEMPLO 51

Síntesis de 7-bencil-1-metil-8-((trimetilsilil)etinil)-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 82)

[0277]



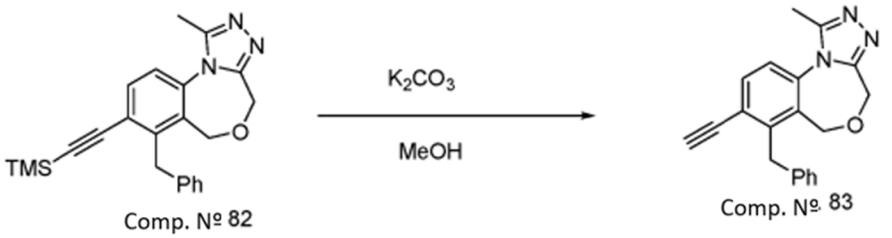
Comp. Nº 71 Comp. Nº 82

[0278] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (15 mg, 0,05 mmol), etiniltrimetilsilano (15 µl), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10 mg), tetrafluoroborato de tritercbutilfosfina (7 mg) y DIPEA (0,5 mL), DMF (0,5 mL) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 82 en 4 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{26}N_3OSi$ $[M+H]^+$ = 388,18; Observado: 388,3.

EJEMPLO 52

Síntesis de 7-bencil-8-etinil-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 83)

[0279]

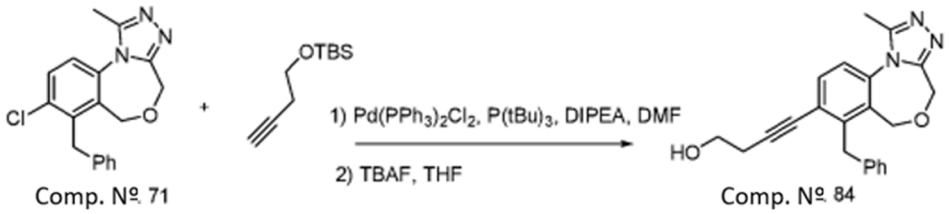


[0280] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 82 (15 mg) y K_2CO_3 (1 mg), MeOH (1 ml) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 83 en 3 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{20}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$ = 316,14; Observado: 316,4.

EJEMPLO 53

Síntesis de 4-(7-bencil-1-metil-4,6-dihidrobenzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-ilo)but-3-in-1-ol (Comp. Nº 84)

[0281]

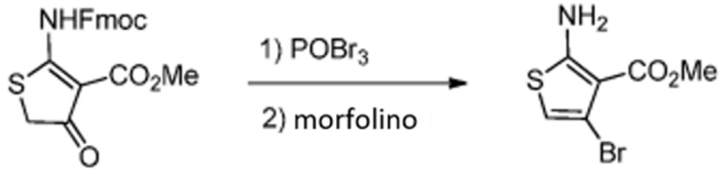


[0282] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 71 (15 mg), (but-3-in-1-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano (44 mg), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (12 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (10 mg), se añadieron Cs_2CO_3 (33 mg) y DIPEA (0,2 ml), DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa para producir el intermedio que se disolvió en THF (3 ml). Luego se añadió TBAF (1 M/L en THF, 0,06 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 84 en 4 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{22}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 360,17; Observado: 360,5.

EJEMPLO 54

Síntesis de 2-amino-4-bromotiofeno-3-carboxilato de metilo

[0283]

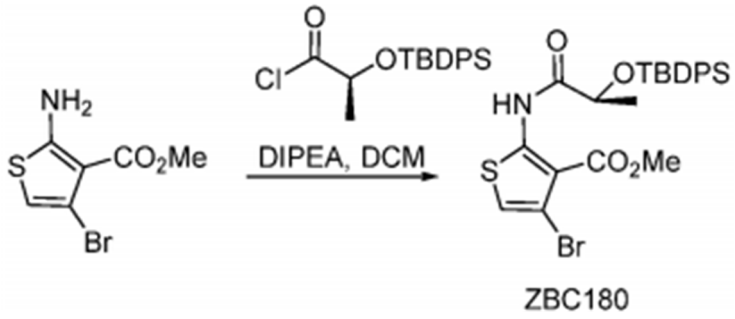


[0284] A una suspensión de 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-oxo-4,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (3,1 g) en dioxano (20 ml) y se añadió $POBr_3$ (2,7 g) de la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en la mezcla de agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 3 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió morfolina (5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de Et_2O. El filtrado se evaporó bajo vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (DCM puro) para producir 2-amino-4-bromotiofeno-3-carboxilato como un sólido blanco (0,9 g).

EJEMPLO 55

Síntesis de 4-bromo-2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanamido) tiofeno-3-carboxilato de (S)-metilo (ZBC 180)

[0285]



[0286] Una solución de 2-amino-4-bromotiofeno-3-carboxilato (50 mg) en DCM (10 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente DIPEA (37 µl). Luego se añadió cloruro de (S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanoílo (60 mg). Después de agitar a 0ºC durante 30 min, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró en un evaporador rotatorio. Los residuos restantes se purificaron mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC180 en 56 mg. ESI-MS calculada para $C_{2S}H_{29}BrNO_4SSi$ $[M+H]^+$ = 546,07; Observado: 546,3.

Ejemplo 56

Síntesis de (S)-metil 4-bromo-2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanotioamido)tiofeno-3-carboxilato (ZBC181)

[0287]

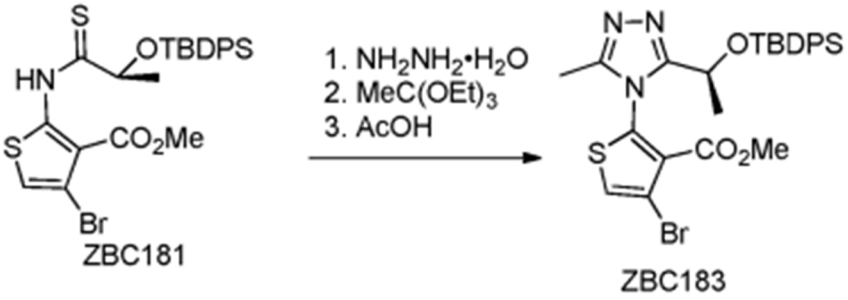


[0288] La mezcla de ZBC180 (80 mg) y el reactivo de Lawesson (35 mg) en dioxano (10 ml) se calentó a 80ºC durante la noche. Luego, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó directamente mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para producir ZBC181 en 50 mg. ESI-MS calculado para $C_{25}H_{29}BrNO_3S_2Si$ $[M+H]^+$ = 562,05; Observado: 562,3.

EJEMPLO 57

Síntesis de 4-bromo-2-(3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo)tiofeno-3-carboxilato de (S)-metilo (ZBC183)

[0289]



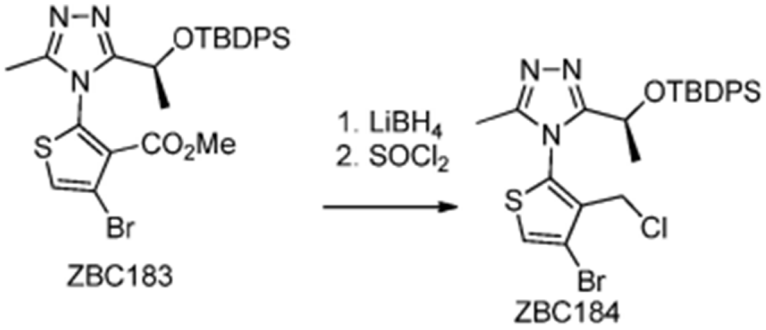
[0290] A una solución de ZBC181 (5,1 g, 9,2 mmol) en THF (10 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,89 ml, 18,4 mmol, 2 eq) a 0ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se recogió en etanol (10 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (5 ml, 27,6 mmol, 3 eq). La

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar ZBC183 en 2,3 g. ESI-MS calculado para $C_{27}H_{31}BrN_3O_3SSi$ $[M+H]^+$ = 584,10; Observado: 584,3.

EJEMPLO 58

Síntesis de (S)-4-(4-bromo-3-(clorometil)tiofen-2-il)-3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (ZBC184)

[0291]

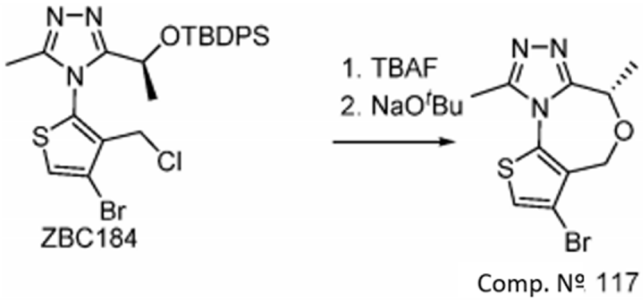


[0292] A una solución de ZBC183 (2,5 g, 4,3 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se añadió una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 3,3 ml, 6,5 mmol, 1,5 eq). Se añadió MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de tionilo (0,94 ml, 12,9 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/trietilamina 25:1) para dar el compuesto del título en 1,8 gramos. ESI-MS calculado para $C_{26}H_{30}BrClN_3OSSi$ $[M+H]^+$ = 574,07; Observado: 574,3.

EJEMPLO 59

Síntesis de (S)-3-bromo-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 117)

[0293]

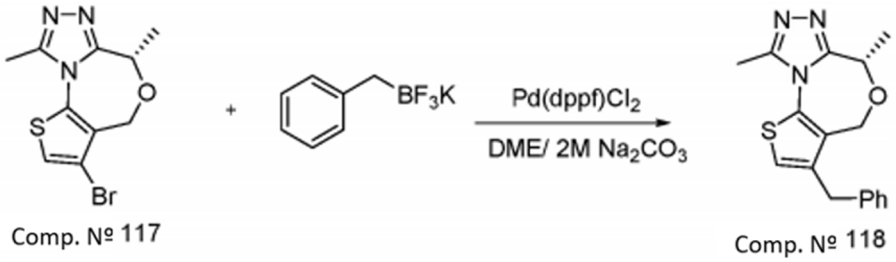


[0294] A una solución de ZBC184 (1,9 g, 3,3 mmol) en THF (10 ml) a 0ºC se añadió una solución de TBAF (3,6 ml, 3,6 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución caliente de NaOtBu (634 mg, 6,6 mmol, 2 eq) en ^{t}BuOH (40 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir la sal TFA de Comp. Nº 117 (704 mg). ESI-MS calculado para $C_{10}H_{11}BrN_3OS$ $[M+H]^+$ = 299,98; Observado: 300,3. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 60

Síntesis de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 118)

[0295]



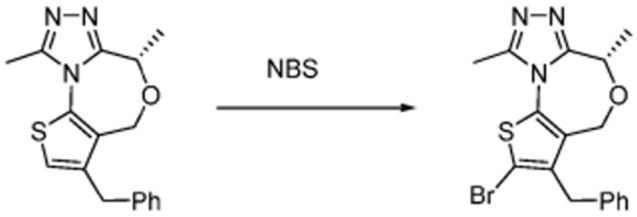
Comp. Nº 117 Comp. Nº 118

[0296] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 117 (30 mg, 0,1 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), DME (3 ml) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 118 se aisló en 21 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{18}N_3OS$ $[M+H]^+$ = 312,11; Observado: 312,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 61

Síntesis de (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 119)

[0297]



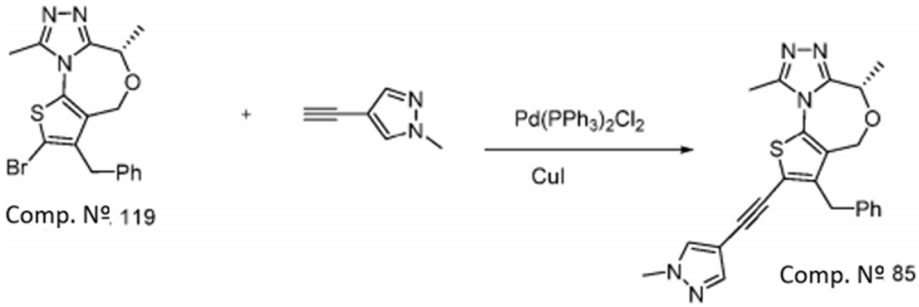
Comp. Nº 118 Comp. Nº119

[0298] A una solución del Comp. Nº 118 (240 mg, 0,57 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió NBS (101 mg, 0,57 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de agua (2 ml) y metanol (2 ml). Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 119 (240 mg) como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{17}BrN_3OS$ $[M+H]^+$ = 390,02; Observado: 390,3.

EJEMPLO 62

Síntesis de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 85)

[0299]



Comp. Nº 119 Comp. Nº 85

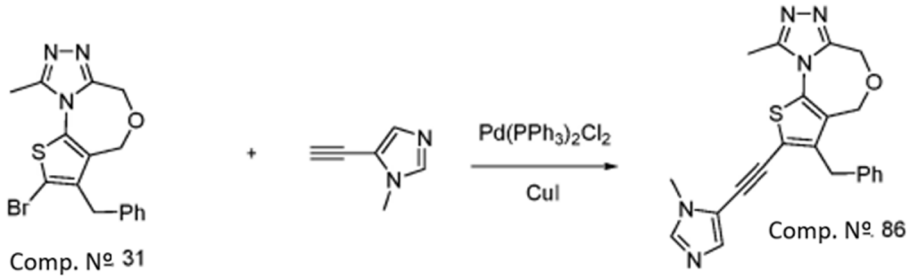
[0300] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 119 (25 mg), 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y se añadió THF (1 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 85 se aisló en 18 mg como una sal de

CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{22}N_5OS$ $[M+H]^+$ = 416,15; Observado: 416,2. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 5H), 4,82 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 63

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 86)

[0301]

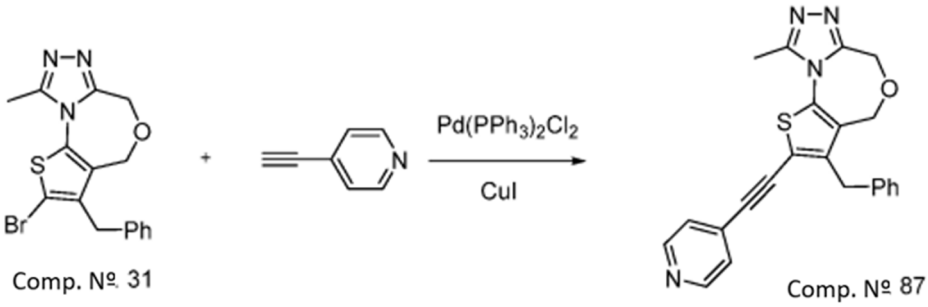


[0302] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 31 (25 mg), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y se añadió THF (1 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 86 se aisló en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{22}H_{20}N_5OS$ $[M+H]^+$ = 402,13; Observado: 402,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

EJEMPLO 64

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(piridin-4-iletinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 87)

[0303]

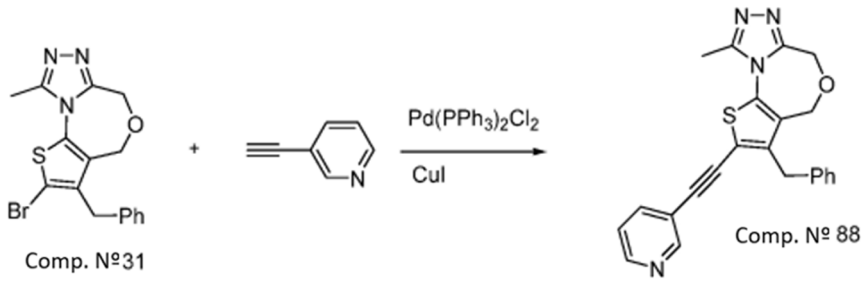


[0304] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 31 (25 mg), 4-etinilpiridina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y THF (1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 87 se aisló en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{19}N_4OS$ $[M+H]^+$ = 399,12; Observado: 399,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (sa, 2H), 7,85 (sa, 2H), 7,46 - 7,16 (m, 5H), 4,77 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).

EJEMPLO 65

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(piridin-3-iletinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 88)

[0305]

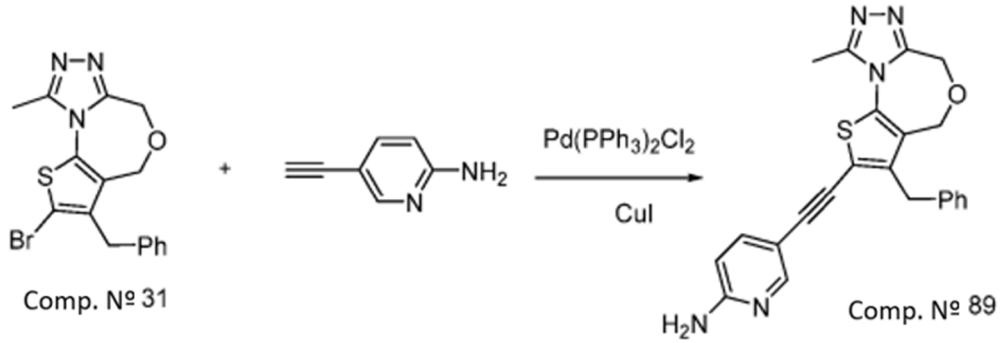


[0306] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 31 (25 mg), 3-etinilpiridina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y THF (1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 88 se aisló en 16 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{19}N_4OS$ $[M+H]^+$ = 399,12; Observado: 399,3.

EJEMPLO 66

Síntesis de 5-((3-bencil-9-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-amina (Comp. Nº 89)

[0307]

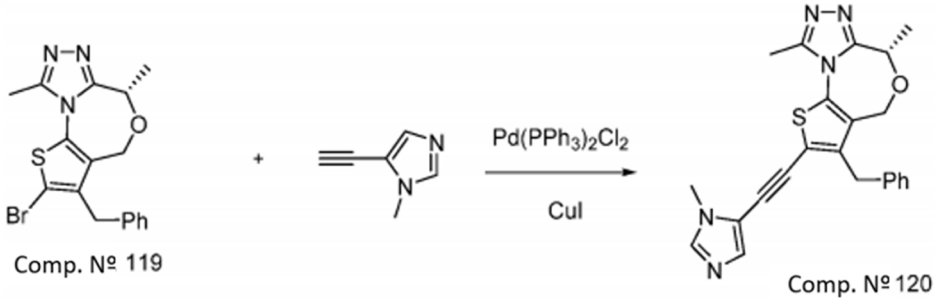


[0308] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 31 (25 mg), 5-etinilpiridin-2-amina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 mL) y THF (1 mL) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 89 se aisló en 16 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{20}N_5OS$ $[M+H]^+$ = 414,13; Observado: 414,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

EJEMPLO 67

Síntesis de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 120)

[0309]

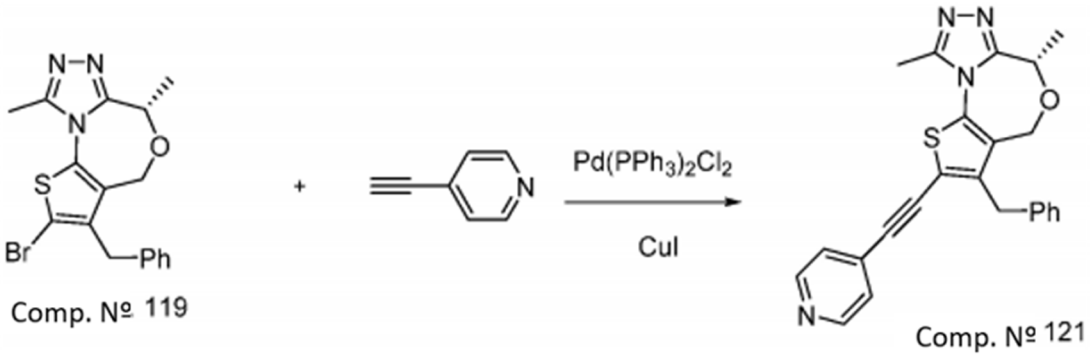


[0310] A un matraz de fondo redondo que contenga Comp. Nº 119 (25 mg), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y se añadió THF (1 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 120 se aisló en 13 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{22}N_5OS$ $[M+H]^+$ = 416,15; Observado: 416,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 5H), 4,90 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,75 - 4,59 (m, 2H), 4,19 (q, *J* = 15,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 68

Síntesis de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-4-iletinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 121)

[0311]

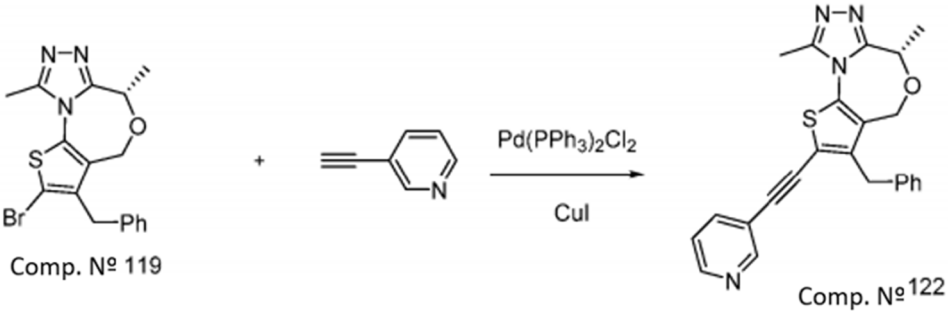


[0312] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 119 (25 mg), 4-etinilpiridina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y THF (1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 121 se aisló en 17 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESIMS calculado para $C_{24}H_{21}N_4OS$ $[M+H]^+$ = 413,14; Observado: 413,2. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (brs, 2H), 8,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 4,92 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 2H), 4,25 (q, *J* = 15,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 69

Síntesis de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-3-iletinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 122)

[0313]



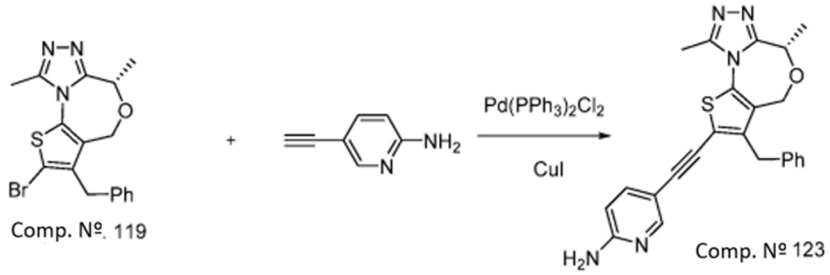
[0314] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 119 (25 mg), 3-etinilpiridina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y THF (1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 122 se aisló en 17 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESIMS calculado para $C_{24}H_{21}N_4OS$ $[M+H]^+$ = 413,14; Observado: 413,2. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,88 (sa, 1H), 8,71 (sa, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 5H), 4,91 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H),

4,76 - 4,62 (m, 2H), 4,22 (q, *J* = 15,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H).

EJEMPLO 70

Síntesis de (S)-5-((3-bencil-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-amina (Comp. Nº 123)

[0315]

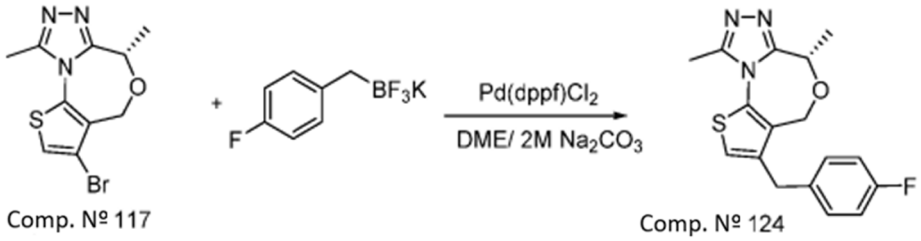


[0316] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 119 (25 mg), 5-etinilpiridin-2-amina (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 mL) y THF (1 mL) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 123 se aisló en 10 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESIMS calculado para $C_{24}H_{22}N_5OS$ $[M+H]^+$ = 428,15; Observado: 428,4. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,71 - 4,59 (m, 2H), 4,15 (q, *J* = 15,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 71

Síntesis de (S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 124)

[0317]

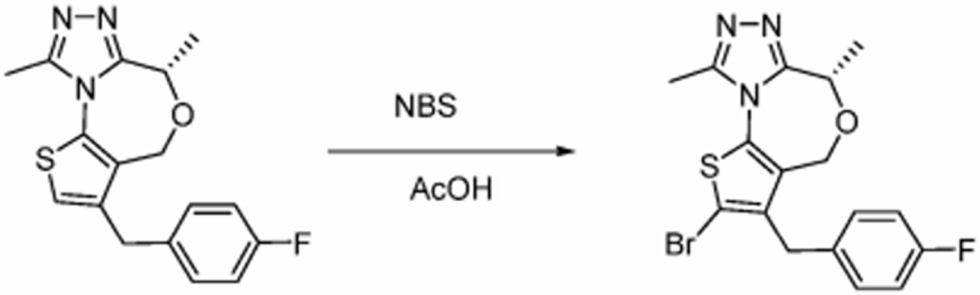


[0318] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 117 (30 mg, 0,1 mmol), 4-fluorobenciltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), DME (3 ml) y una solución de Na_2CO_3 en agua (2,0 M, 1 ml) se añadió bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 124 se aisló en 21 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{17}FN_3OS$ $[M+H]^+$ = 330,10, Observado: 330,2. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 4,95 (dd, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 72

Síntesis de (S)-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 125)

[0319]



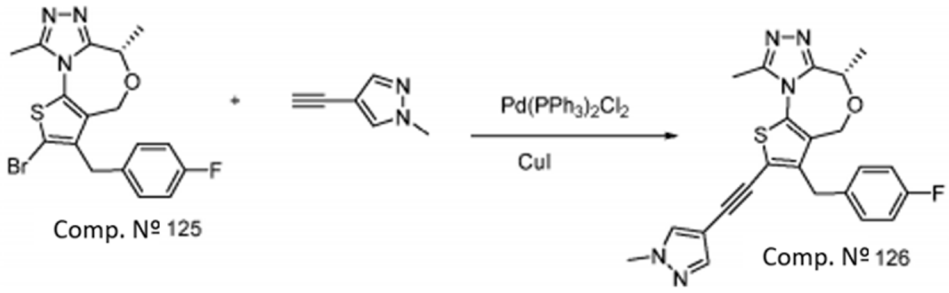
Comp. Nº 124 Comp. Nº 125

[0320] A una solución de Comp. Nº 124 (240 mg, 0,57 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió NBS (101 mg, 0,57 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir Comp. Nº 125 (180 mg) como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{16}BrFN_3OS$ $[M+H]^+$ = 408,01; Observado: 408,1.

EJEMPLO 73

Síntesis de (S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4,6-dihidrotieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 126)

[0321]



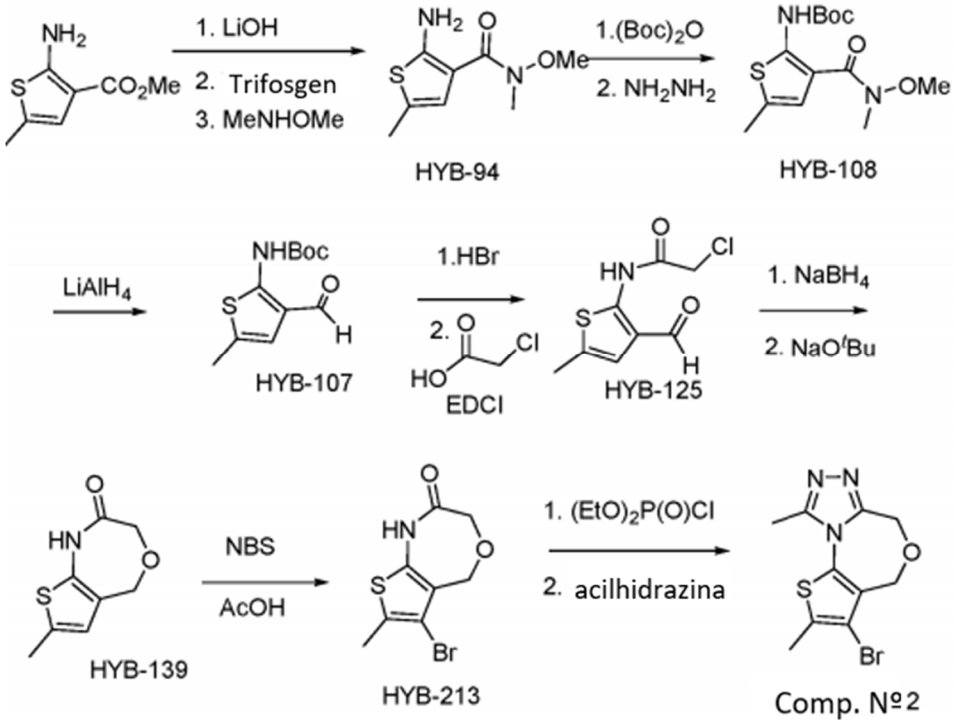
Comp. Nº 125 Comp. Nº 126

[0322] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 125 (25 mg), 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y se añadió THF (1 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 126 se aisló en 18 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{21}FN_5OS$ $[M+H]^+$ = 434,1; Observado: 434,3. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,85 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 15,6 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 74

Síntesis de 3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 2)

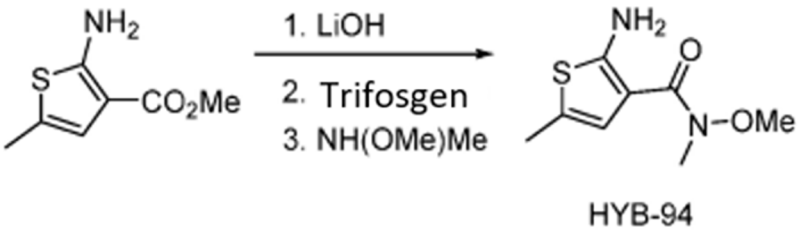
[0323]



EJEMPLO 74-A

Síntesis de 2-amino-*N*-metoxi-N,5-dimetiltiofeno-3-carboxamida

[0324]



Paso 1: Se colocó éster metílico del ácido 2-amino-5-metil-tiofeno-3-carboxílico (17,1 g, 100 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una barra de agitación y se disolvió en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH (100 ml). Se añadió al matraz una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 g, 500 mmol) en 250 ml de agua con agitación. El matraz se equipó con un condensador y la mezcla se calentó a 85ºC durante 12 h. Después de enfriar, se evaporaron el THF y el MeOH. La solución restante se enfrió a 0ºC y se acidificó a pH 4 con la adición lenta de 6 M HCl (-83 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido húmedo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 12,8 g (82%) de ácido 2-amino-5-metil tiofeno-3-carboxílico que se usó sin purificación adicional.

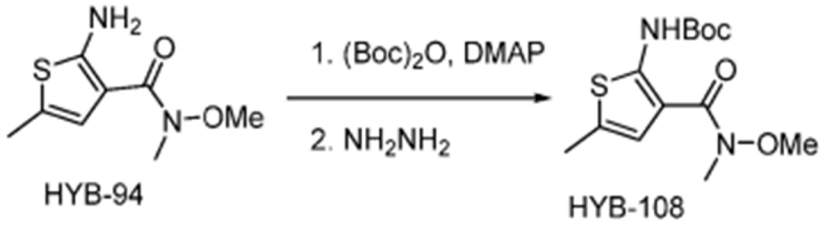
Paso 2: Se sumergió un matraz de fondo redondo que contenía una solución de ácido 2-amino-5-metil tiofeno-3-carboxílico (12,8 g, 82 mmol, 1 equiv.) en THF seco (100 ml) en un baño de aceite. Se añadió trifosgeno (8,2 g, 28 mmol, 0,34 equiv.) en porciones (reacción exotérmica) y la reacción se calentó a 40 - 50ºC durante 3 h. Después de enfriar, se añadieron hexanos (200 ml). El precipitado se filtró para dar el producto de anhídrido isatoico (14,5 g, 97%).

Paso 3: A una solución de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (11,5 g, 119 mmol) en etanol acuoso al 90% (40 ml) se le añadió trietilamina (16,5 ml, 119 mmol). después de 10 min de agitación a 25ºC, se añadió en porciones producto de anhídrido isatoico (14,5 g, 79 mmol). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h y se vertió en un volumen igual de hielo y bicarbonato de sodio saturado. Después, el etanol se eliminó mediante evaporación rotatoria, la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-94 como un aceite amarillo pálido: (9,5 g, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,83 (s, 1H), 6,14 (br, s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).ESI- EM: 201,62.

EJEMPLO 74-B

Síntesis de terc-butilo (3-(metoxi(metil)carbamoil)-5-metiltiofen-2-il)carbamato

[0325]

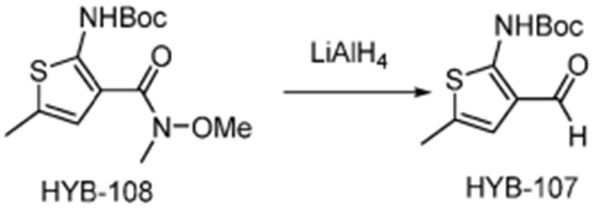


[0326] A una solución de HYB-94 (4,2 g, 21 mmol) en CH_3CN (50 ml), se añadió Boc_2O (7,3 g, 33,6 mmol, 1,6 eq) y DMAP (2,56 g, 21 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó durante 10 min, tiempo durante el cual se observó un precipitado amarillo. Luego se añadió terc-butanol (3,2 ml, 33,6 mmol, 1,6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 40ºC, se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1 ml, 21 mmol, 1,0 eq) a la mezcla y se continuó agitando a 40ºC durante 3 h. El disolvente se eliminó y la mezcla se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo 1:4/hexanos) para dar HYB-108 como un aceite amarillo pálido: (6,4 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 74-C

Síntesis de (3-formil-5-metiltiofen-2-il)carbamato de terc-butilo.

[0327]

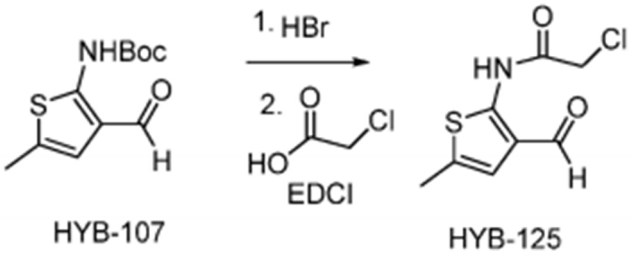


[0328] Una solución de HYB-108 (6,4 g, 21 mmol) en Et_2O (100 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente $LiAlH_4$ (718 mg, 19 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después, la mezcla se enfrió a 0ºC y se inactivó con una solución de tartrato de Na-K. La mezcla se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se filtró y luego se concentró hasta un aceite que se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar HYB-107. como un sólido amarillo: (3,0 g, 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,46 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

EJEMPLO 74-D

Síntesis de 2-cloro-*N*-(3-formil-5-metiltiofen-2-il)acetamida.

[0329]



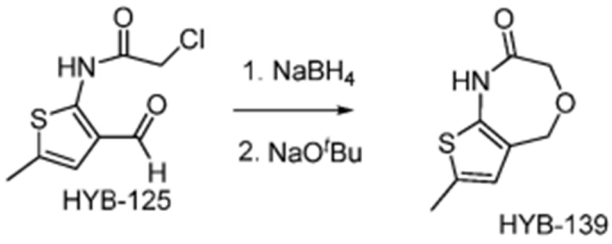
Paso 1: Una solución de 33% de HBr en ácido acético (7,3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió una solución fría de

HYB-107 (1 g, 4 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se volvió roja inmediatamente. La mezcla de reacción se vertió inmediatamente en agua helada (50 g cada una) y se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 10% NaOH (40 ml), $NaHCO_3$ (40 ml), y salmuera (40 ml). Después de secar, la solución orgánica se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano para el siguiente paso.
Paso 2: La solución preparada anteriormente se enfrió a 0ºC y se añadieron sucesivamente ácido 2-cloroacético (1,5 eq) y EDCI (1,5 eq). Luego se añadió DMAP (0,1 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:4) para dar HYB-125 como un sólido: (640 mg, 45% en dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,18 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

EJEMPLO 74-E

Síntesis de 7-metil-1,5-dihidrotieno[2,3-e][1,4]oxazepin-2 (3H)-ona

[0330]

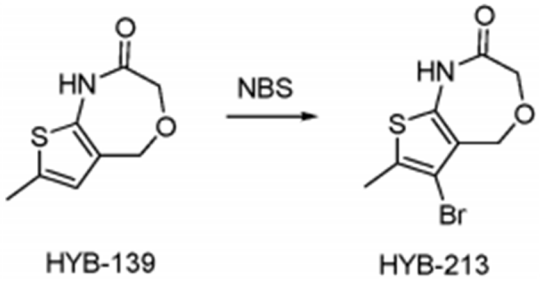


Paso 1: Una solución de HYB-125 (600 mg, 2,8 mmol) en metanol se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente $NaBH_4$ (157 mg, 4,1 mmol, 1,5 eq). Después de 30 min, se terminó la reacción y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexanos 1:2, se filtró para dar un sólido (400 mg, rendimiento del 64%).
Paso 2: Se calentó una suspensión de NaO^{t}Bu (5,5 mmol, 3 eq) en ^{t}BuOH (10 ml) a 80°C hasta que se convirtió en una solución transparente. Luego se añadió el sólido preparado anteriormente (400 mg, 1,8 mmol) en una porción y la reacción se terminó en 5 min. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se filtró y luego se concentró hasta un aceite que se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-139: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 6,23 s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

EJEMPLO 74-F

Síntesis de 6-bromo-7-metil-1,5-dihidrotieno[2,3-e][1,4]oxazepin-2 (3H)-ona

[0331]

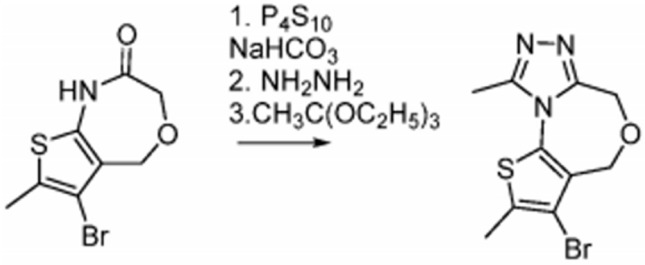


[0332] A una solución de HYB-139 (130 mg, 0,7 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió NBS (126 mg, 0,7 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. El precipitado se filtró para dar 85 mg (60%) de HYB-213. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

EJEMPLO 74-G

Síntesis de 3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina

[0333]



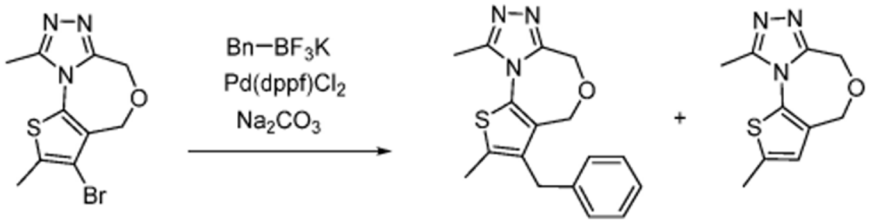
Comp. Nº 2

Paso 1: Se agitó una suspensión de P_4S_{10} (147 mg, 0,66 mmol, 2 eq) y Na_2CO_3 (70 mg, 0,66 mmol, 2 eq) en 1,2-DCE (5 ml) durante 10 min antes de la adición de HYB-213 (85 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se recogió con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un producto crudo.
Paso 2: A una solución de crudo en THF se le añadió hidrazina monohidrato (33 mg, 0,66 mmol) y la reacción se volvió amarilla. Después de 1 hora, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto.
Paso 3: El crudo anterior se recogió en etanol, se añadió trietilortoacetato (0,18 ml, 0,99 mmol, 3 eq) y la reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió todo el material de partida. Después de la evaporación del disolvente, el residuo sólido se trituró con hexanos para dar Comp. Nº 2 (40 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,95 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS: 300,11.

EJEMPLO 75

Síntesis de 3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 4) y 2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 1)

[0334]



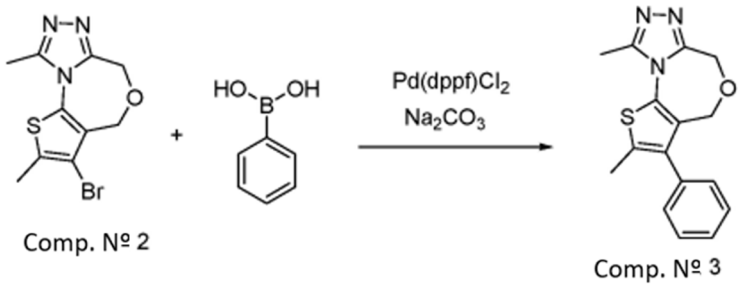
Comp. Nº 2 Comp. Nº 4 Comp. Nº 1

[0335] A un matraz de fondo redondo se cargó con HYB-149 (0,1 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (40 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC. Producto principal Comp. Nº 4 (rendimiento del 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 - 7,21 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). ESI-MS: 312,20. Producto secundario menor Comp. Nº 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 76

Síntesis de 2,9-dimetil-3-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 3)

[0336]

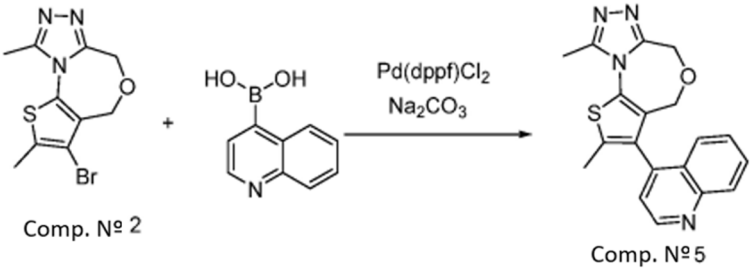


[0337] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), ácido fenilborónico (8 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 3 (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,41 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). ESI-MS: 298,17.

EJEMPLO 77

Síntesis de 2,9-dimetil-3-(quinolin-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 5)

[0338]

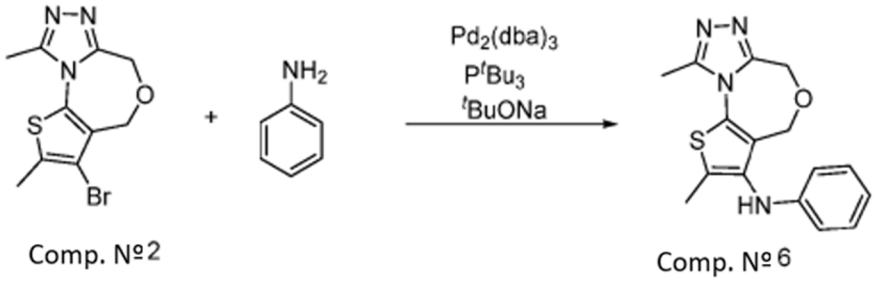


[0339] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), ácido quinolin-4-ilborónico (12 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 5 (rendimiento del 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). ESI-MS: 349,10.

EJEMPLO 78

Síntesis de 2,9-dimetil-N-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina (Comp. Nº 6)

[0340]

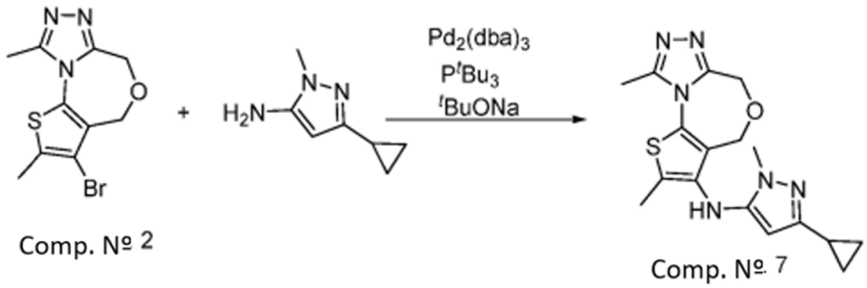


[0341] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), anilina (6 mg, 2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (5,3 mg), una solución de p^{t}Bu 3 (0,2 eq) en tolueno y NaO^{t}Bu (10 mg, 3 eq). bajo atmósfera de N_2, se tolueno (1 ml) añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 12 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 6 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). ESI-MS 313,22.

EJEMPLO 79

Síntesis de N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina (Comp. Nº 7)

[0342]

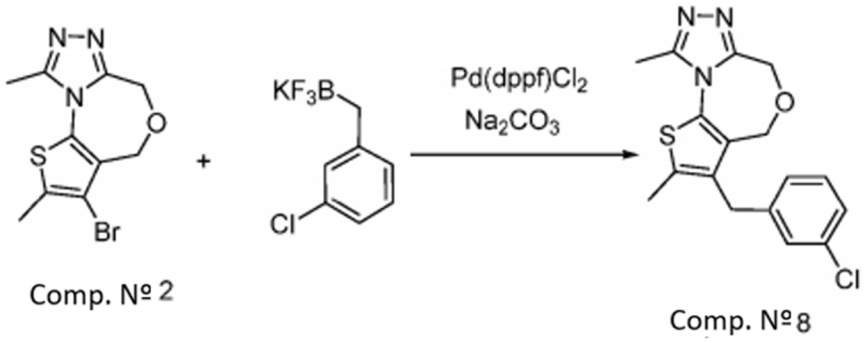


[0343] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (9 mg, 2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (5,3 mg), una solución de P^tBu_3 (0,2 eq) en tolueno y NaO^tBu (10 mg, 3 eq). Bajo atmósfera de N_2, se añadió tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 12 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 7 (rendimiento del 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,36 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,94 -1,87 (m, 1H), 1,19 -1,09 (m, 2H), 0,86 (dt, *J* = 6,9, 4,7 Hz, 2H). ESI-MS: 357,33.

EJEMPLO 80

Síntesis de 3-(3-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 8)

[0344]

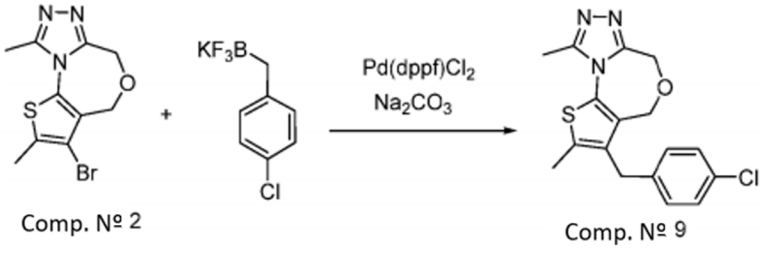


[0345] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (3-clorobencil)trifluoroborato (14 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 8 (45% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS: 346,17.

EJEMPLO 81

Síntesis de 3-(4-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 9)

[0346]

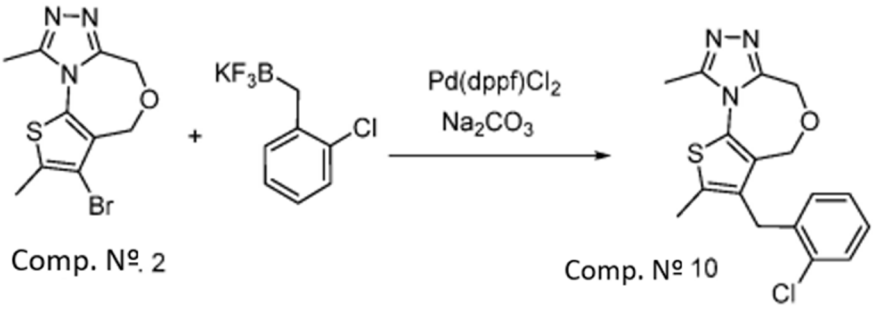


[0347] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (4-clorobencil)trifluoroborato (14 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 9 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 346,22.

EJEMPLO 82

Síntesis de 3-(2-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 10)

[0348]



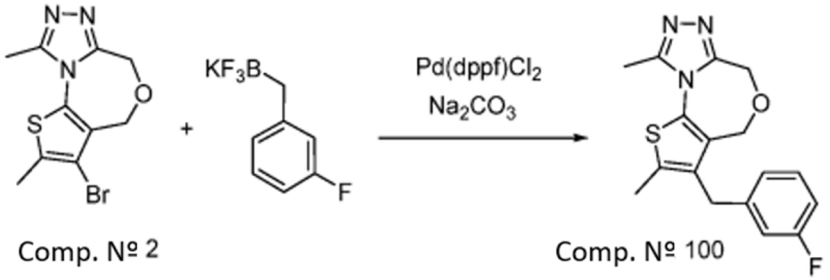
Comp. Nº. 2 Comp. Nº 10

[0349] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (2-clorobencil)trifluoroborato (14 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 10 (rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). ESI-MS: 346,21.

EJEMPLO 83

Síntesis de 3-(3-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 100)

[0350]



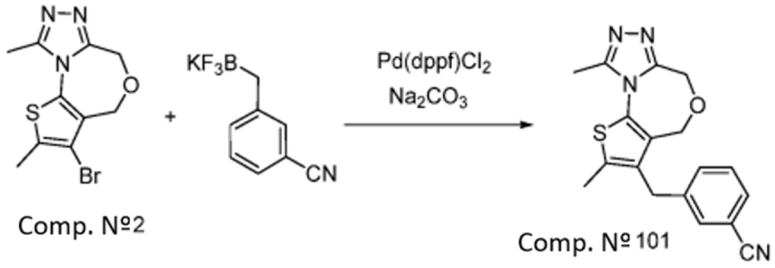
Comp. Nº 2 Comp. Nº 100

[0351] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (3-fluorobencil)trifluoroborato (13 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 100 (rendimiento del 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS: 330,11.

EJEMPLO 84

Síntesis de 3-(3-cianobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 101)

[0352]

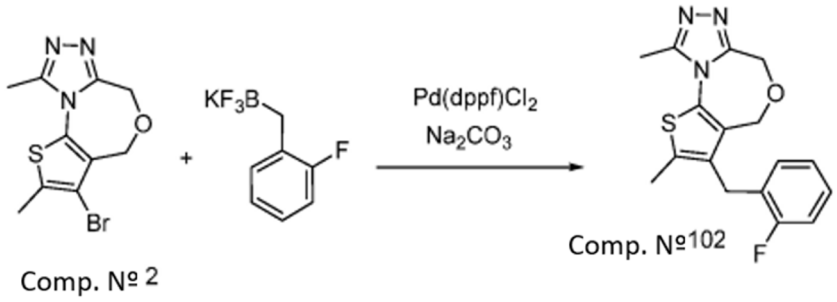


[0353] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (3-cianobencil)trifluoroborato (14 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 101 (rendimiento del 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 - 7,45 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 337,12.

EJEMPLO 85

Síntesis de 3-(2-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 102)

[0354]

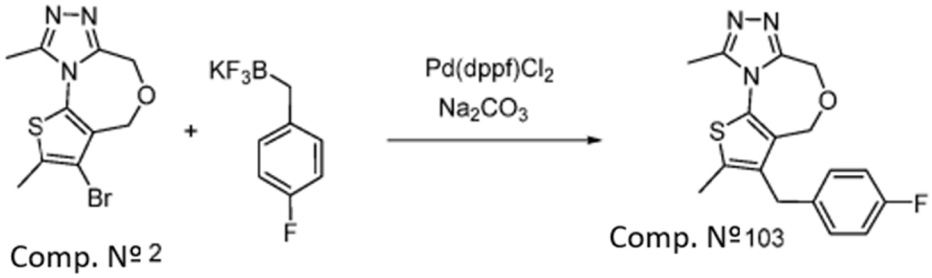


[0355] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (2-fluorobencil)trifluoroborato (13 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 102 (rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,34 - 7,20 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). ESI-MS: 330,04.

EJEMPLO 86

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 103)

[0356]

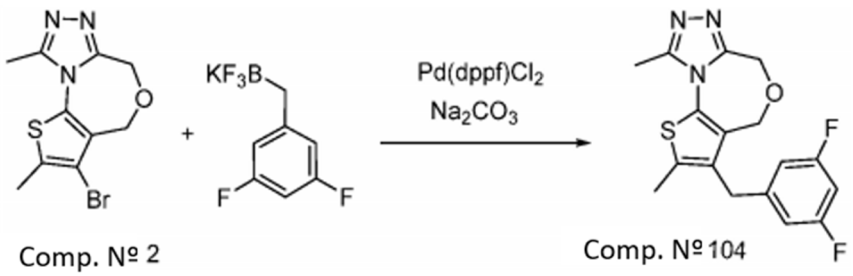


[0357] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (4-fluorobencil)trifluoroborato (13 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 103 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,15 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 330,06.

EJEMPLO 87

Síntesis de 3-(3,5-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 104)

[0358]



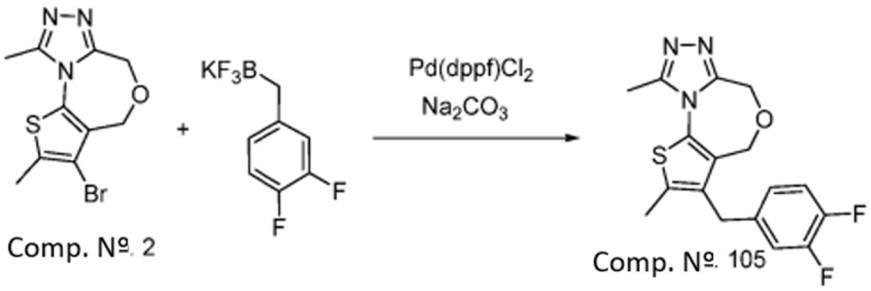
Comp. Nº 2 Comp. Nº 104

[0359] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (3,5-difluorobencil)trifluoroborato (13 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 104 (rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64-7,44 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 348,10.

EJEMPLO 88

Síntesis de 3-(3,4-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 105)

[0360]



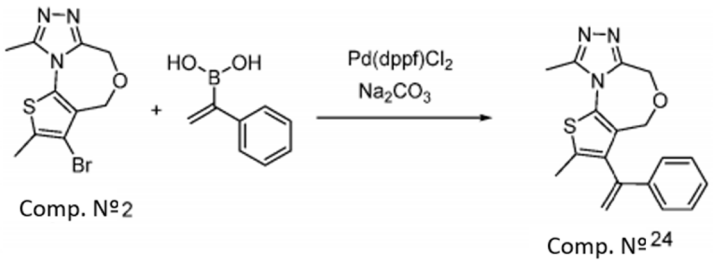
Comp. Nº. 2 Comp. Nº. 105

[0361] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio (3,4-difluorobencil)trifluoroborato (13 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 105 (rendimiento del 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (dd, J = 18,4, 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS: 348,02.

EJEMPLO 89

Síntesis de 2,9-dimetil-3-(1-fenilvinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 24)

[0362]



Comp. Nº2 Comp. Nº 24

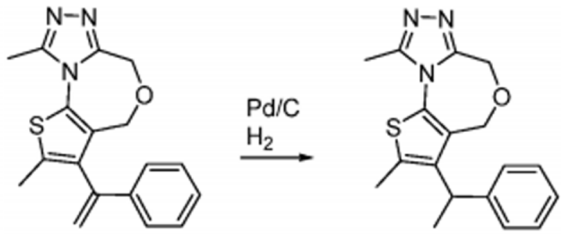
[0363] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), ácido (1-fenilvinil)borónico (10 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (1 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó,

se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 24 (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45-7,32 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). ESI-MS: 324,23.

EJEMPLO 90

Síntesis de 2,9-dimetil-3-(1-feniletil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 28)

[0364]



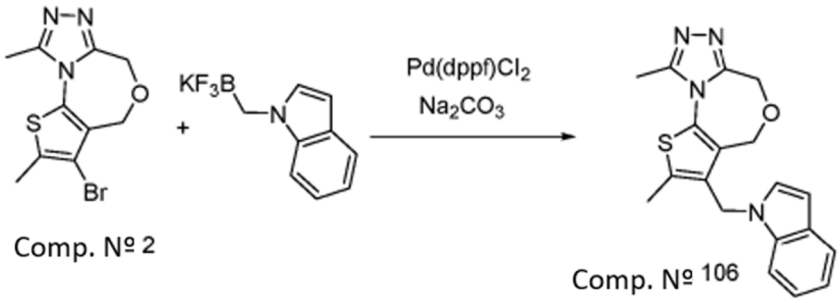
Comp. Nº 24 Comp. Nº. 28

[0365] A una solución del Comp. Nº 24 (10 mg) en metanol (2 ml) se añadió 10% Pd/C (10 mg) y H_2 se burbujeó en la solución durante 20 min. La reacción se filtró y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 28 (rendimiento del 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 - 7,18 (m, 5H), 4,68 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). ESI-MS: 326,20.

EJEMPLO 91

Síntesis de 3-((1H-indol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 106)

[0366]



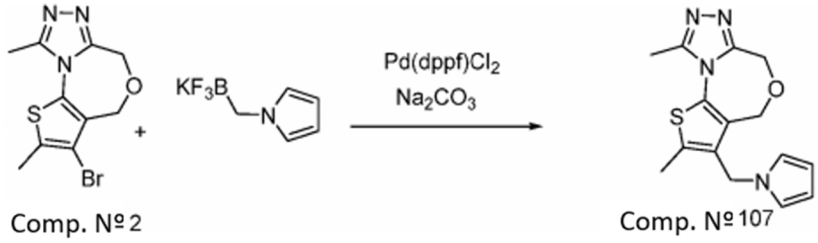
Comp. Nº 2 Comp. Nº 106

[0367] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio 1H-indol-1-il)metiltrifluoroborato (14 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 106 (rendimiento del 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,54 (s, 2H). ESI-MS: 351,02.

EJEMPLO 92

Síntesis de 3-((1H-pirrol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 107)

[0368]

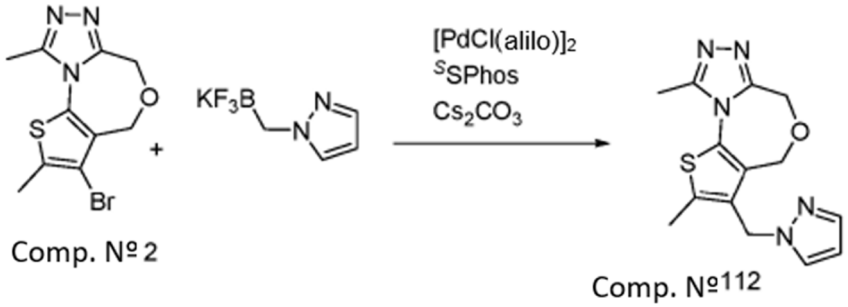


[0369] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), potasio 1H-pirrol-1-il)metiltrifluoroborato (11 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 107 (rendimiento del 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,65 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ESI-MS: 301,08.

EJEMPLO 93

Síntesis de 3-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 112)

[0370]

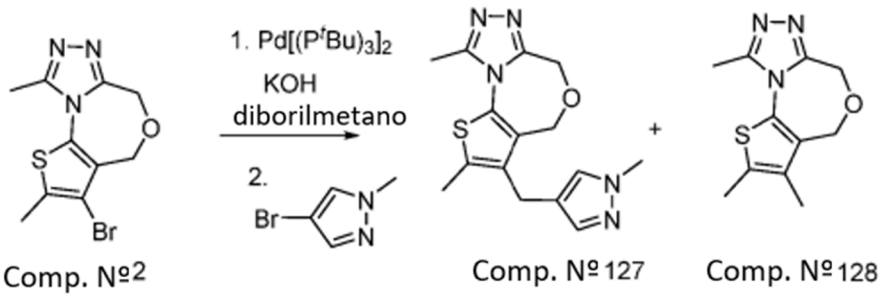


[0371] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), 1H-pirazol-1-il)metiltrifluoroborato de potasio (11 mg, 2 eq), $[PdCl(alilo)]_2$ (2 mg), ^{S}Sphos (3,4 mg), Cs_2CO_3 (32,6 mg, 3 eq). Bajo atmósfera de N_2, CPME (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 112 (rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). ESI-MS: 302,02.

EJEMPLO 94

Síntesis de 2,9-dimetil-3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 127) y 2,3,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 128)

[0372]



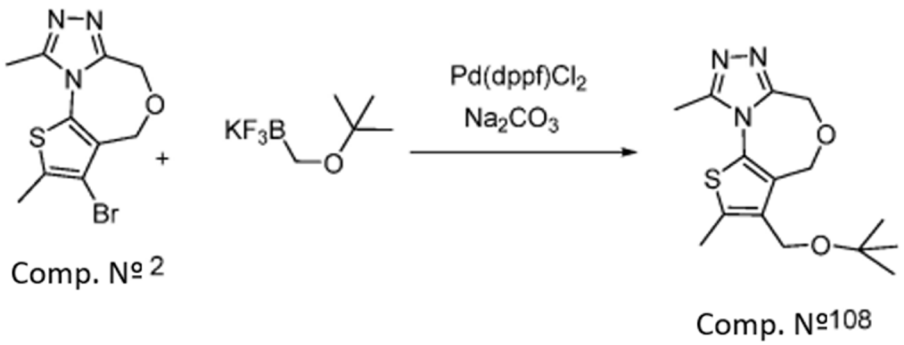
[0373] A una solución de diborylmetano (107 mg, 0,4 mmol, 2 eq), Comp. Nº 2 (60 mg, 0,2 mmol) y $Pd[(P^tBu)_3]_2$ (11 mg, 0,1 eq) en dioxano (2 ml) se añadió 8N KOH (0,05 ml, 0,4 mmol, 2 eq) a ta. La mezcla se agitó durante 3 h. Luego se añadió 8N KOH (0,075 ml, 0,6 mmol, 3 eq) y 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (97 mg, 3 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se enfrió y se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 127 (rendimiento del 30%). Producto principal Comp. Nº 127: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,84 (s, 3H),

3,75 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). Producto secundario menor Comp. Nº 128: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4,89 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

EJEMPLO 95

Síntesis de 3-(terc-butoximetil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 108)

[0374]

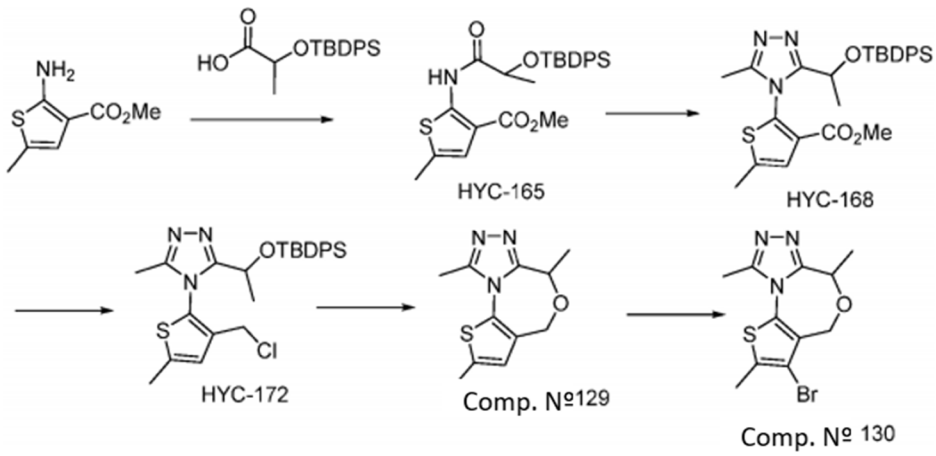


[0375] A un matraz de fondo redondo se cargó con Comp. Nº 2 (10 mg, 0,033 mmol), terc-butoximetiltrifluoroborato (20 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg). En una atmósfera de N_2, se añadieron dioxano (2 ml) y una solución de Na_2CO_3 (2,0 M, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 4 h antes de recogerla en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 108 (rendimiento del 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). ESI-MS: 308,09.

EJEMPLO 96

Síntesis de 3-bromo-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 130)

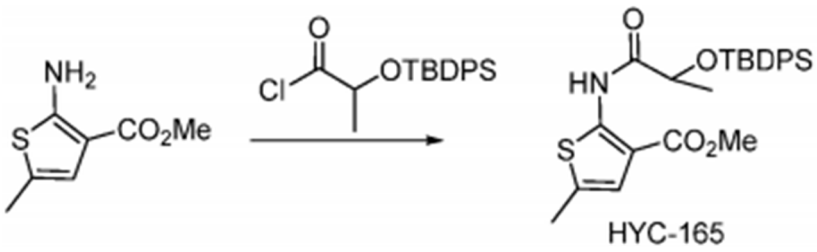
[0376]



EJEMPLO 96-A

Síntesis de 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanamido)-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

[0377]

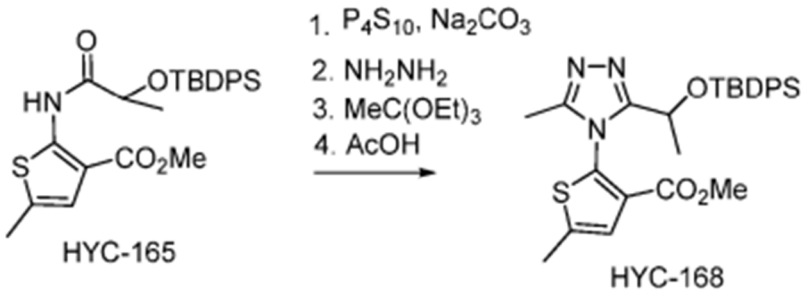


[0378] A una solución de ácido 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanoico (3 g, 9 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1 ml, 1,3 eq) a 0°C. Se añadieron un par de gotas de DMF y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agita durante 1 h. Luego, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (4 ml). Esta solución se añadió gota a gota a 0ºC a una solución de 2-amino-tiofeno-3-carboxilato de metilo (770 mg, 4,5 mmol) y DIPEA (2,35 ml, 13,5 mmol) en DCM (10 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta y se agitó durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar el compuesto del título como un aceite: (2,3 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,81 (s, 1H), 7,84-7,59 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,57 (br, 3H), 1,19 (s, 9H).

EJEMPLO 96-B

Síntesis de 2-(3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

[0379]

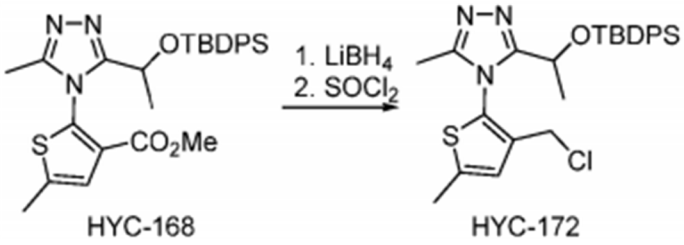


Paso 1: A una solución de 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanamido)-4-cloro-tiofen-3-carboxilato (481 mg, 1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadió Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol, 2 eq), P_4S_{10} (444 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se recogió en DCM y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:16) para dar 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanotioamido)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo como un aceite crudo (360 mg, 72%).
Paso 2: A una solución de 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanotioamido)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0,72 mmol) en THF (4 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,07 mL, 1,44 mmol, 2 eq) a 0ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se recogió en etanol (8 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,4 ml, 2 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (2 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2 M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (relación 1:1 por H-RMN): (130 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,32 (m, 20H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,28 hasta 5,20 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (br, 2H), 2,22 (br, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

EJEMPLO 96-C

Síntesis de 3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-(3-(clorometil)-5-metiltiofen-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

[0380]

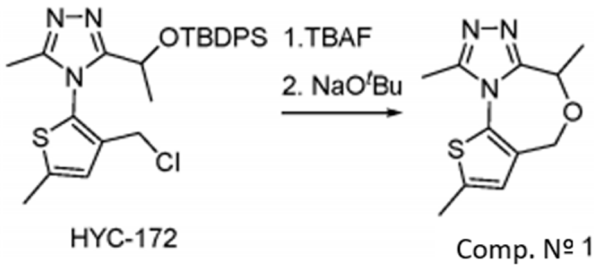


[0381] A una solución de 2-(3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-metiltiofeno-3-carboxilato (130 mg, 0,25 mmol) en THF (4 ml) a 0ºC se añadió una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 0,38 ml, 0,75 mmol, 3 eq). Se añadió MeOH (0,4 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió a 0°C. Cloruro de tionilo (0,07 ml, 1 mmol) se añadió y se dejó la mezcla de reacción se calentara a ta. Después de 1 h, todos los volátiles se retiraron y el residuo se recogió en EtOAc y se lavaron con 2 M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros: (80 mg, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-7,32 (m, 20H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 1,02 (s, 9H).

EJEMPLO 96-D

Síntesis de 2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 129)

[0382]

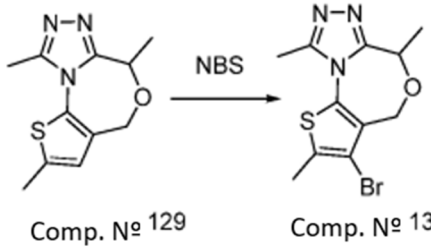


[0383] A una solución de 3-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-(3-(clorometil)-5-metiltiofen-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (160 mg, 0,3 mmol) en THF a 0°C se añadió a una solución de TBAF (0,3 ml, 0,3 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución de NaOtBu (86 mg, 0,9 mmol, 2 eq) en tBuOH (4 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 129 como un sólido. (60 mg, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,56 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,67 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,84 -1,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ESI: M+H 236,24.

EJEMPLO 97

Síntesis de 3-bromo-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 130)

[0384]



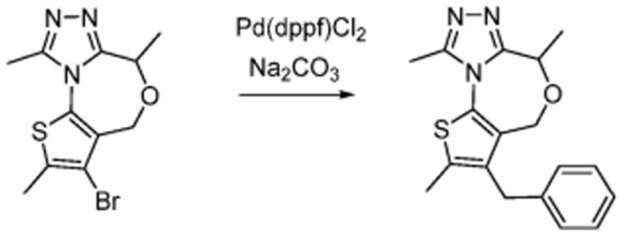
[0385] A una solución de 2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina sal TFA (60 mg, 0,2 mmol) en AcOH (2 ml) se añadió NBS (44 mg, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de inactivarla con agua.

La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con 1 M NaOH, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 130 como un sólido (16 mg, 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,01 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 4,85 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ESI: M+H 314,02.

EJEMPLO 98

Síntesis de 3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 109)

[0386]



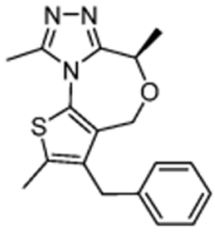
Comp. Nº 130 Comp. Nº 109

[0387] A un tubo de Shlenk se cargó con 3-bromo-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (16 mg, 0,05 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (20 mg, 0,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg), dioxano (2 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 109 como sólido (10 mg, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29-7,14 (m, 5H), 4,81 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,65-4,57 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz 3H). ESI: M+H 326,10.

EJEMPLO 99

Síntesis de (*R)*-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 114)

[0388]



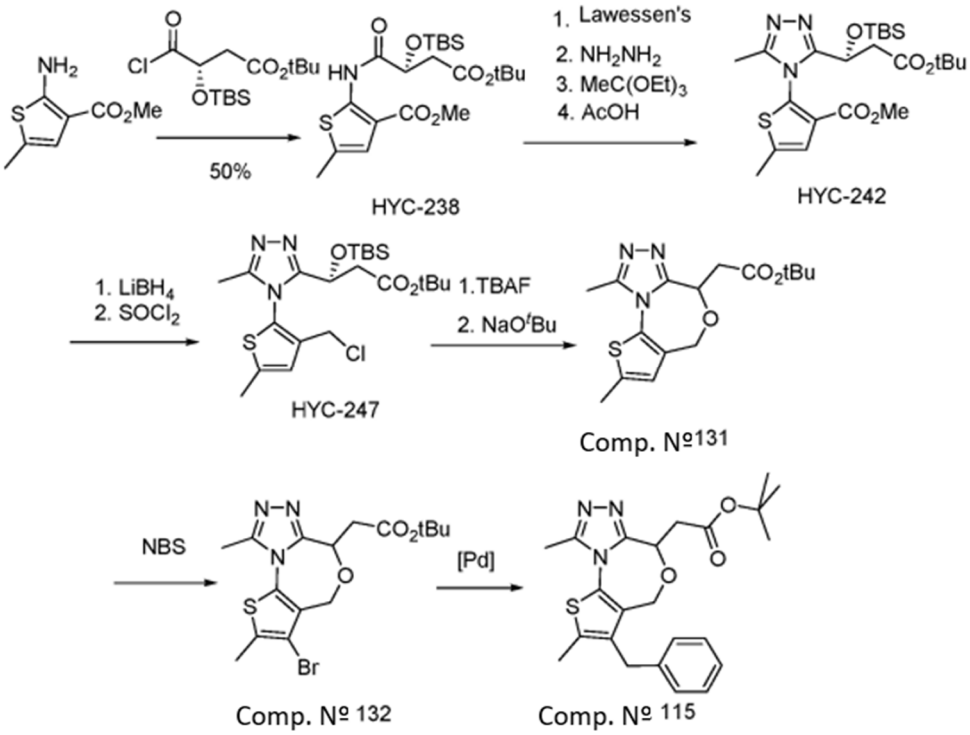
Comp. Nº 114

[0389] Comp. Nº 114 se sintetizó siguiendo los mismos procedimientos sintéticos que el compuesto Comp. Nº 109 excepto por partir del ácido (*R)*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)propanoico quiral. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29-7,14 (m, 5H), 4,81 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,65-4,57 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz 3H). ESI: M+H 326,08.

EJEMPLO 100

Síntesis de 2-(3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo (Comp. Nº 115)

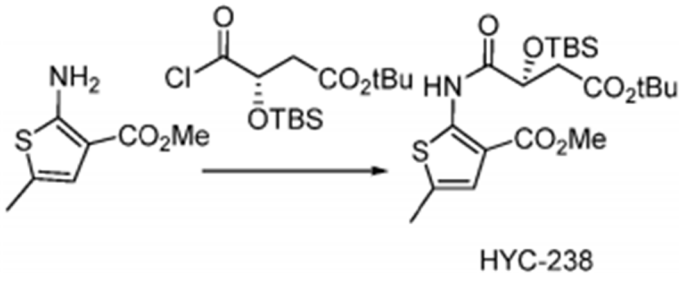
[0390]



EJEMPLO 100-A

Síntesis de (S)-2-(4-(terc-butoxi)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxobutanamido)-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

[0391]

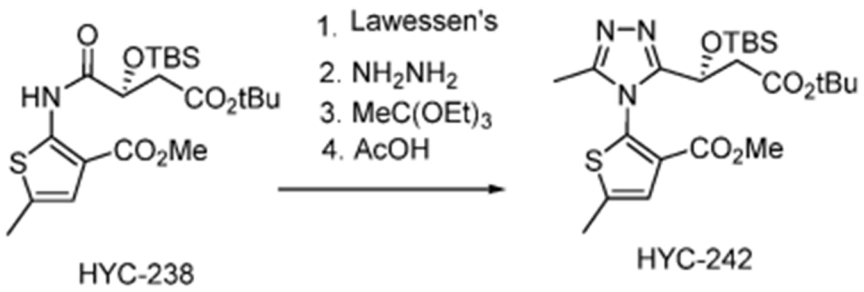


[0392] A una solución de ácido (*S)*-4-(*terc*-butoxi)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxobutanoico (3 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,85 ml, 1,3 eq) a 0ºC. Se añadieron un par de gotas de DMF y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Luego, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se añadió gota a gota a 0ºC a una solución de 2-amino-tiofeno-3-carboxilato de metilo (850 mg, 5 mmol) y Et_3N (2 ml, 15 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h antes de inactivarla con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), filtrado y luego concentrado. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar el compuesto del título como un aceite: (1 g, 20%).

EJEMPLO 100-B

Síntesis de (*S)*-2-(3-(3-(terc-butoxi)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopropil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo

[0393]



Paso 1: A una solución de HYC-238 (1 g, 2 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió reactivo de Lawesson (484 mg, 0,1,2 mmol, 0,6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Se añadió otro lote de reactivo de Lawesson (484 mg, 0,12 mmol, 0,6 eq) y se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió, se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, secaron, eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:16) para dar metilo (S)-2-(4-(terc-butoxi)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxobutanotioamido)-5-metiltiofeno-3-carboxilato en forma de aceite: (530 mg, 60%).

Paso 2: A una solución de (*S)*-2-(4-(terc-butoxi)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-oxobutanotioamido)-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (510 mg, 1,1 mmol)) en THF (4 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,12 ml, 2,4 mmol, 2 eq) a 0ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró.

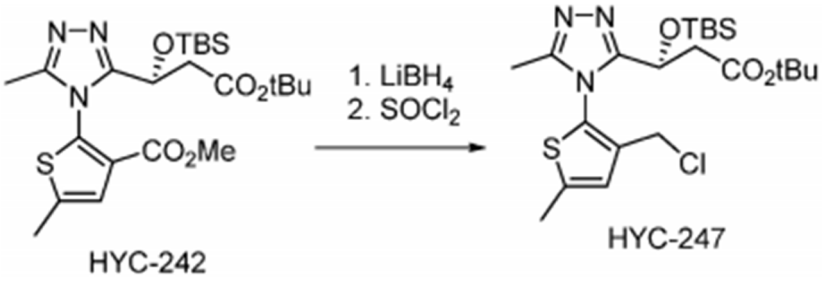
Paso 3: El residuo se recogió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,54 ml, 3,3 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h.

Paso 4: Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (4 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar un par de diastereoisómeros (relación 2:1), (260 mg, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ Isómero principal: 7,21 (s, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,65 (dd, *J* = 15,8, 4,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (dd, *J* = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), -0,13 (s, 3H)): Menor 7,21 (s, 1H), 5,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), -0,04 (s, 3H), -0,05 (s, 3H).

EJEMPLO 100-C

Síntesis de (*S)*-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-(3-(clorometil)-5-metiltiofen-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de terc-butilo

[0394]



Paso 1: A una solución de HYC-242 (300 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 0,45 ml, 0,9 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y el documento se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla.

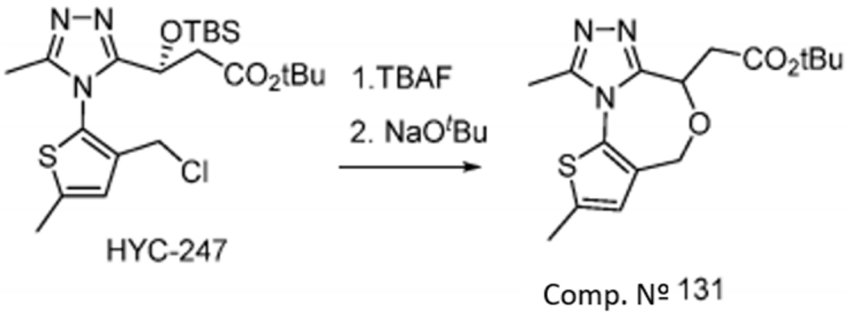
Paso 2: El residuo se disolvió en DCM y se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de tionilo (0,13 ml, 1,8 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta.Después de 1 h, se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2M Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar HYC-247 como una mezcla de diastereoisómeros: (229 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 12,1, 10,8 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 15,7, 8,5 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), -0,00 (s, 3H), -

0,08 (s, 3H).

EJEMPLO 100-D

Síntesis de 2-(2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo (Comp. Nº 131)

[0395]

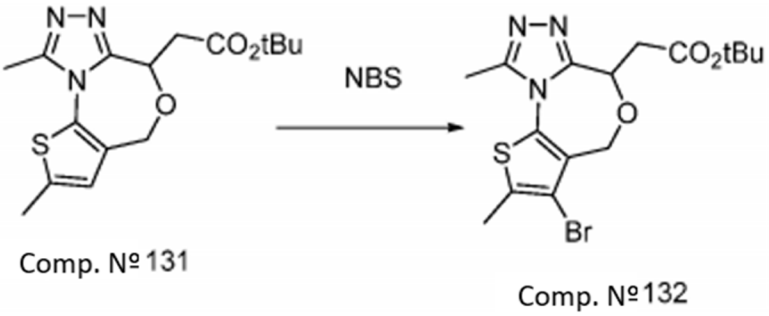


[0396] A una solución de HYC-247 (57 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se añadió una solución de TBAF (0,1 ml, 0,1 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución caliente de NaO^{t}Bu (9,6 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en ^{t}BuOH (2 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir la sal TFA de Comp. Nº 131 (8 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,68 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,96 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 16,7, 4,2 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,7, 9,4 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). ESI-MS: 336,06.

EJEMPLO 100-E

Síntesis de 2-(3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo (Comp. Nº 132)

[0397]

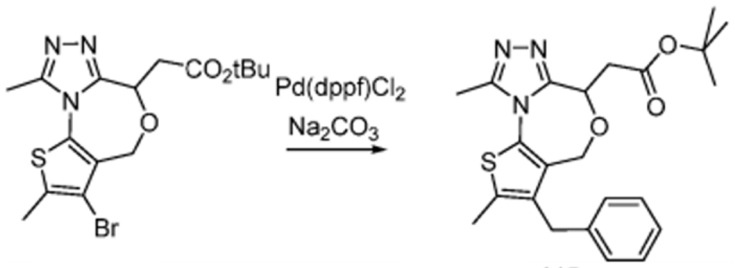


[0398] A una solución del Comp. Nº 131 (23 mg, 0,05 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió NBS (9 mg, 0,05 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. La mezcla se purificó mediante HPLC para producir la sal TFA de Comp. Nº 132 (13 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,05 - 4,91 (m, 3H), 3,22 (dd, *J* = 16,8, 3,9 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 16,8, 9,6 Hz, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 1,52 (s, 7H). ESI-MS: 414,18.

EJEMPLO 100-F

Síntesis de 2-(3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo (Comp. Nº 115)

[0399]

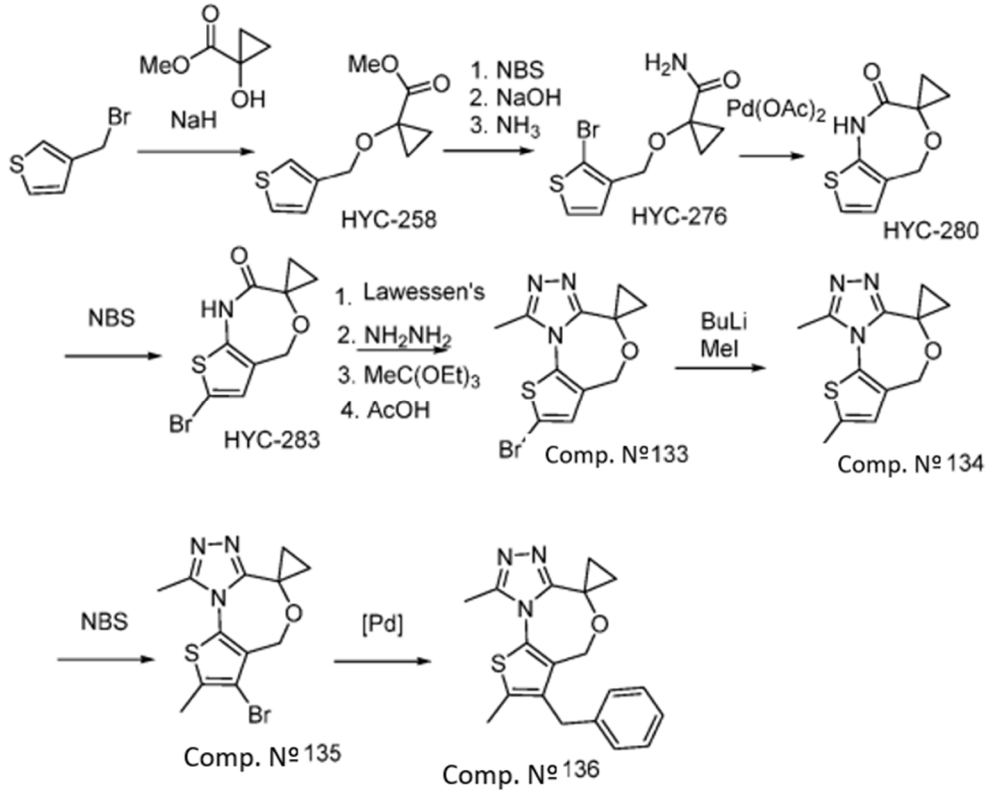


[0400] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 132 (5 mg), benciltrifluoroborato de potasio (10 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mg), dioxano (1 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 115 (rendimiento del 20%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,82 (d`` *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,15 (dd, *J* = 16,3, 3,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 16,8, 9,2 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 9H). ESI-MS: 426,36.

EJEMPLO 101

Síntesis de 3'-bencil-2', 9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina] (Comp. Nº 136)

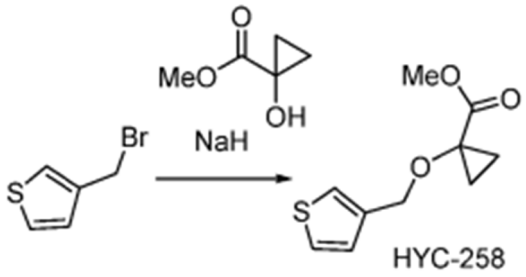
[0401]



EJEMPLO 101-A

Síntesis de 1-(tiofen-3 ilmetoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

[0402]

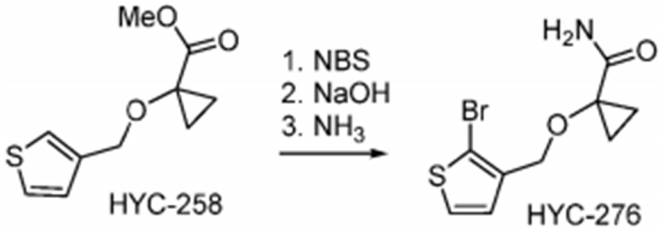


[0403] Se añadió a una suspensión de NaH (960 mg, 24 mmol) en THF (20 ml) a °C gota a gota una solución de 1-hidroxiciclopropano-1-carboxilato de metilo (2,32 g, 20 mmol, 1,25 eq) en THF (4 ml) y se agitó durante 10 min. Luego se añadió 3-(bromometil)tiofeno (2,83 g, 16 mmol) seguido de la adición de TBAI (590 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar HYC-258 como un aceite incoloro (2,1 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 -1,33 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 101-B

Síntesis de 1-((2-bromotiofen-3-il)metoxi)ciclopropano-1-carboxamida

[0404]

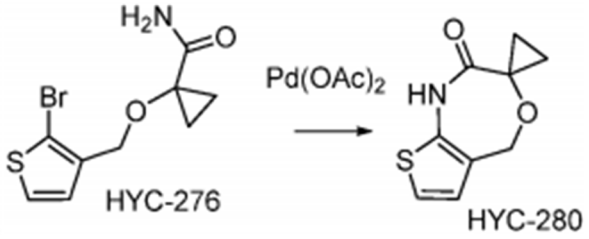


Paso 1: A una solución de 1-(tiofen-3-ilmetoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1,65 g, 7,8 mmol) en DCM (5 ml) y AcOH (5 ml) se añadió NBS (1,38 g, 7,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua helada y se extrajo con Et_2O (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 1 M NaOH (2 x 10 ml), solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml), y salmuera, se secó, se filtró y luego se concentró. Se utilizó el aceite directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
Paso 2: A una solución de 1-((2-bromotiofen-3-il)metoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (2,24 g, 7,8 mmol) en THF (15,6 ml) y se añadió EtOH (15,6 ml) a 0ºC 1 M NaOH (15,6 ml, 2 eq). Se dejó que la mezcla se calentara a ta y se agitara durante la noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se añadió agua y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se separó y se enfrió a 0ºC antes de neutralizarla con HCl (1 M, 16 ml). La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el crudo para el siguiente paso.
Paso 3: El crudo anterior se disolvió en DCM y se enfrió a 0ºC. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,87 ml, 10 mmol, 1,3 eq) seguido de varias gotas de DMF. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. y se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se añadió lentamente a 0ºC a una solución de NH_3 en metanol (7 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla sobre Celite. El filtrado se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar HYC- 276 como un sólido. (1,38 g, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 1,45 -1,34 (m, 2H), 1,26 -1,15 (m, 2H).

EJEMPLO 101-C

Síntesis de 1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopano-1,3'-tieno[2,3-e][1,4]oxazepin]-2'-ona

[0405]

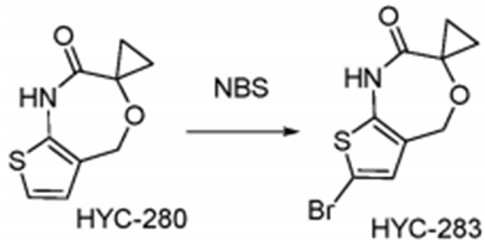


[0406] Un matraz bajo N_2 se cargó con HYC-276 (1,23 g, 4,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 0,25 mmol), Xantphos (289 mg, 0,5 mmol), Cs_2CO_3 (3,2 g, 10 mmol) y dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYC-280 como un sólido. (140 mg, 16%).

EJEMPLO 101-D

Síntesis de 7'-bromo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,3'-tieno[2,3-e][1,4]oxazepin]-2'-ona

[0407]

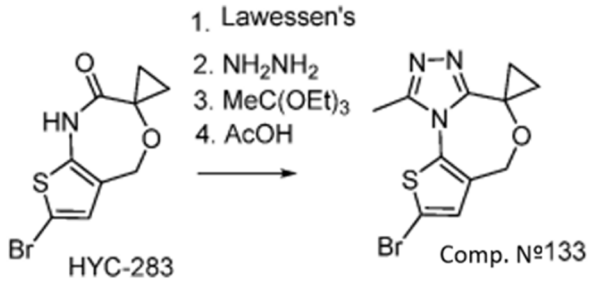


[0408] A una solución de HYC-280 (140 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 ml) y AcOH (1 ml) se añadió NBS (128 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó, filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/DCM 1:15) para dar HYC-283 como un sólido. (140 mg, 73%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,17 (s, 2H).

EJEMPLO 101-F

Síntesis de 2'-bromo-9'-metil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina] (Comp. Nº 133)

[0409]



Paso 1: A una solución de HYC-283 (, 110 mg 0,4 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió reactivo de Lawesson (97,7 mg, 0,24 mmol, 0,6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 4 h. La reacción se enfrió, se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, secaron, se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:16) para dar Comp. Nº 133 como aceite.

Paso 2: A una solución de 7'-bromo-1',5'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,3'-tieno[2,3-e][1,4]oxazepina]-2'-tiona en THF (2 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,038 ml, 0,8 mmol, 2 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de concentrarse en aspiradora. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró.

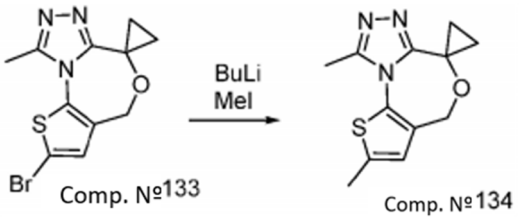
Paso 3: El residuo se recogió en etanol (2 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,22 ml, 1,2 mmol, 3 eq). La

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h.
Paso 4: Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (1 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de purificarse mediante HPLC para dar Comp. Nº 133 (110 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,21 - 1,17 (m, 2H).

EJEMPLO 101-G

Síntesis de 2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina] (Comp. Nº 134)

[0410]

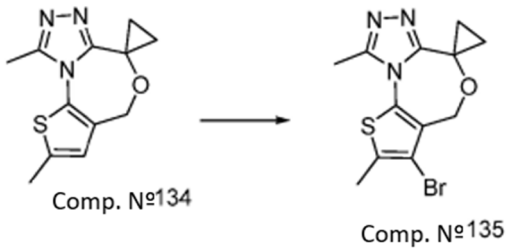


[0411] Una solución de Comp. Nº 133 (80 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a - 78°C bajo N_2. Se añadió gota a gota una solución de BuLi (1,6 M en THF, 0,16 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Luego se añadió MeI (0,024 ml, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El aceite se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 134 como un sólido. (47 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,68 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). ESI-MS: 248,15.

EJEMPLO 101-H

Síntesis de 3'-bromo-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina] (Comp. Nº 135)

[0412]

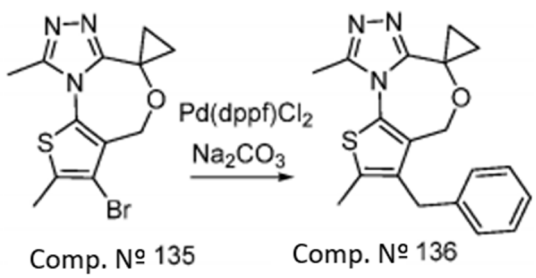


[0413] A una solución de Comp. Nº 134 (45 mg, 0,125 mmol) en AcOH (1 ml) se añadió NBS (23 mg, 0,125 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 135 como un sólido (13 mg, 30%). ESI-MS: 326,02.

EJEMPLO 101-1

Síntesis de 3'-bencil-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina] (Comp. Nº 136)

[0414]

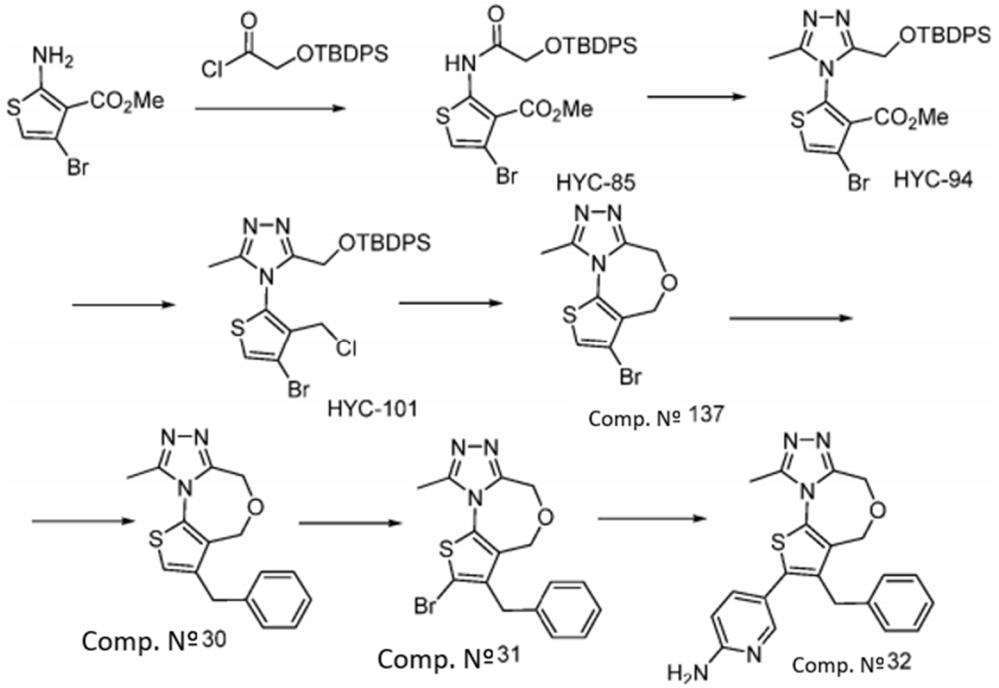


[0415] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 135 (13 mg), benciltrifluoroborato de potasio (16 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg), dioxano (2 mL) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 mL) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. trató. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 136 (90% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,28 -1,17 (m, 2H), 1,17 -1,09 (m, 2H). ESI-MS: 338,12.

EJEMPLO 102

Síntesis de 5-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)piridin-2-amina (Comp. Nº 32)

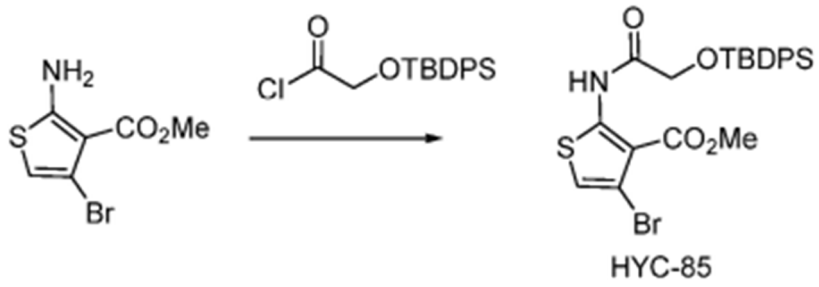
[0416]



Ejemplo 102-A

Síntesis de 4-bromo-2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetamido)tiofeno-3-carboxilato

[0417]



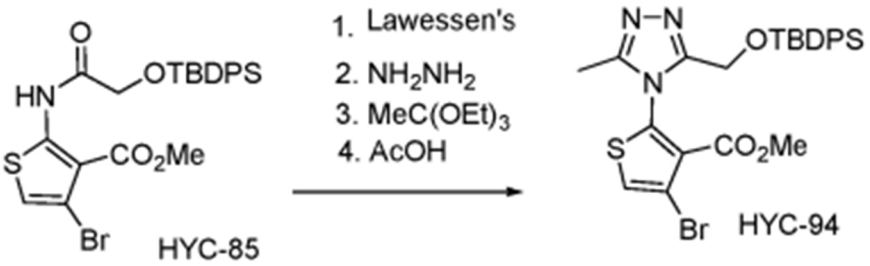
[0418] A una solución de ácido 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acético (8 g, 25,4 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (30 mmol, 2,6 ml, 1,2 eq) a 0ºC.°C. Se añadieron un par de gotas de DMF y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Luego, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se añadió gota a gota a 0ºC a una solución de 2-amino-4-bromotiofeno-3-carboxilato de metilo (2,9 g, 12,7 mmol) y DIPEA (6,6 ml, 38 mmol) en DCM (40 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta y se agitó durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar el compuesto del título como un aceite: (6,6 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ

12,30 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 4H), 7,54 - 7,38 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

EJEMPLO 102-B

Síntesis de 4-bromo-2-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo

[0419]



Paso 1: A una solución de HYC-85 (394 mg, 0,74 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió reactivo de Lawesson (300 mg, 0,74 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La reacción se enfrió, se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se secaron, se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:16) hasta un aceite crudo (230 mg, 57%).

Paso 2: A una solución del crudo anterior en THF (4 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (42 mg, 0,84 mmol, 2 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró.

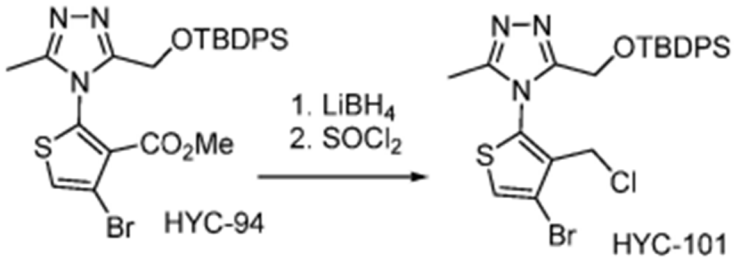
Paso 3: El residuo se recogió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,23 ml, 1,26 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h.

Paso 4: Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (4 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2 M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (175 mg, 42%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,32 (m, 10H), 4,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

EJEMPLO 102-C

Síntesis de 4-(4-bromo-3-(clorometil)tiofen-2-il)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

[0420]



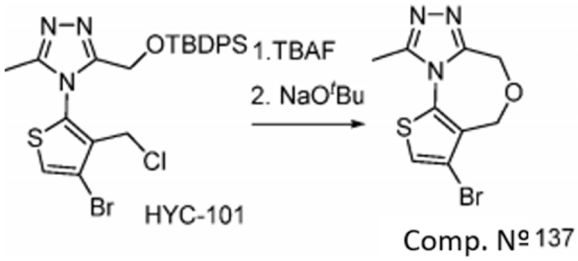
Paso 1: A una solución de HYC-94 (56,9 mg, 0,1 mmol) en THF (4 ml) a 0°C se añadió una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 0,075 ml, 0,15 mmol). Se añadió MeOH (0,4 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarse y concentrarse.

Paso 2: El residuo se disolvió en DCM y se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de tionilo (0,3 mmol, 3 eq) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta. Después de 1 h, todos los volátiles se retiraron y el residuo se recogió en EtOAc y se lavaron con 2 M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar HYC-101 (rendimiento del 90%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,33 (m, 10H), 4,73 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

EJEMPLO 102-D

Síntesis de 3-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 137)

[0421]

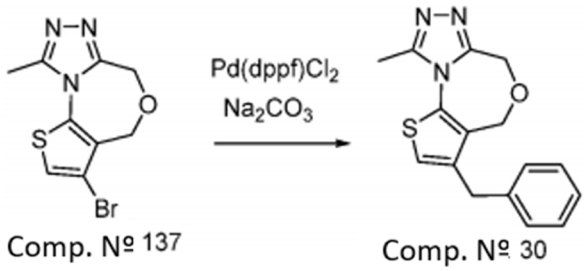


[0422] A una solución de HYC-101 (800 mg, 1,6 mmol) en THF (8 ml) a 0°C se añadió una solución de TBAF (1,6 ml, 1,6 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución caliente de NaO^{t}Bu (307 mg, 3,2 mmol, 2 eq) en ^{t}BuOH (30 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir la sal TFA de Comp. Nº 137 (210 mg, 46%).

EJEMPLO 102-F

Síntesis de 3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 30)

[0423]

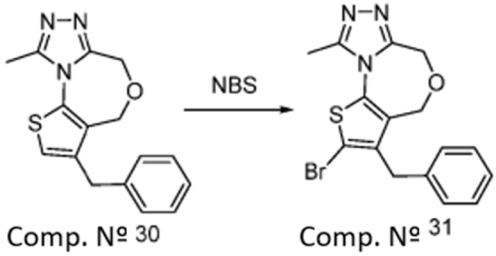


[0424] Un matraz se cargó con Comp. Nº 137 (210 mg, 0,74 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (293 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (60 mg, 0,07 mmol), dioxano (6 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 3 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 30 (166 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).

EJEMPLO 102-G

Síntesis de 3-bencil-2-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 31)

[0425]

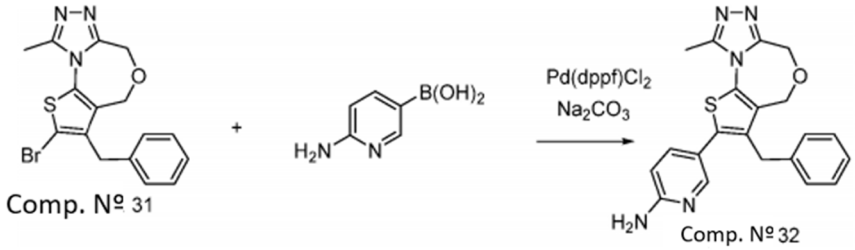


[0426] A una solución de Comp. Nº 30 sal de TFA (166 mg, 0,53 mmol) en DCM (4 ml) y AcOH (1 ml) se añadió NBS (94 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 31 como un sólido. (126 mg, 63%). ESI-MS: 375,94.

EJEMPLO 102-F

Síntesis de 5-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-il)piridin-2-amina (Comp. Nº 32)

[0427]

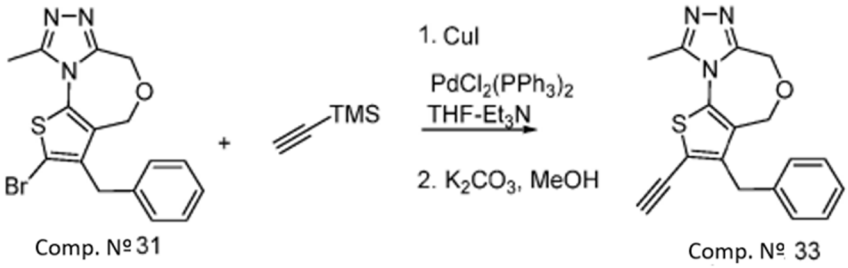


[0428] Un matraz se cargó con Comp. Nº 31 (10 mg, 0,03 mmol), ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico (10 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg), dioxano (1 mL) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 32 (rendimiento del 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). ESI-MS: 390,38.

EJEMPLO 103

Síntesis de 3-bencil-2-etinil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 33)

[0429]

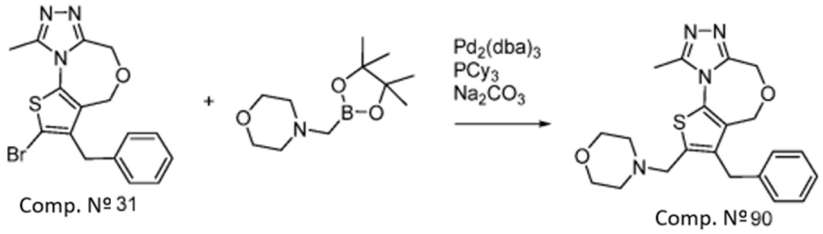


Paso 1: Un matraz se cargó con Comp. Nº 31 (10 mg, 0,03 mmol), etiniltrimetilsilano (6 mg, 2 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,1 mg), CuI (1 mg), THF (1 mL) y Et_3N (1 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró.
Paso 2: El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió K2CO3 (13,8 mg) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 33 (rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37-7,16 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). ESI-MS: 322,20.

EJEMPLO 104

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(morfolinometil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 90)

[0430]



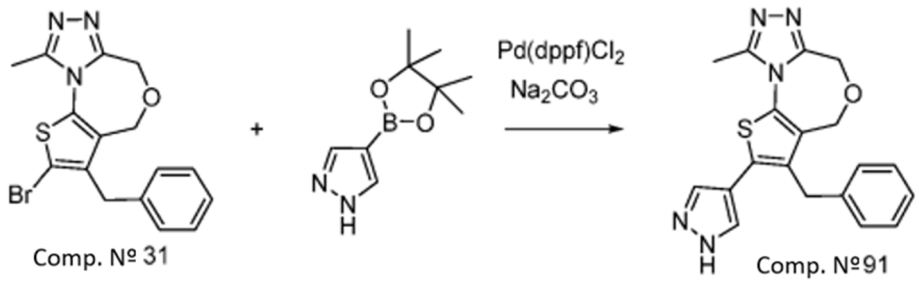
[0431] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 31 (10 mg), 4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)morfolina (14 mg, 2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (2,7 mg), PCy 3 (1,7 mg), dioxano (1 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 90 (45% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz,

2H), 4,74 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,80 (s, 3H). ESI-MS: M+H 397,10.

EJEMPLO 105

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 91)

[0432]

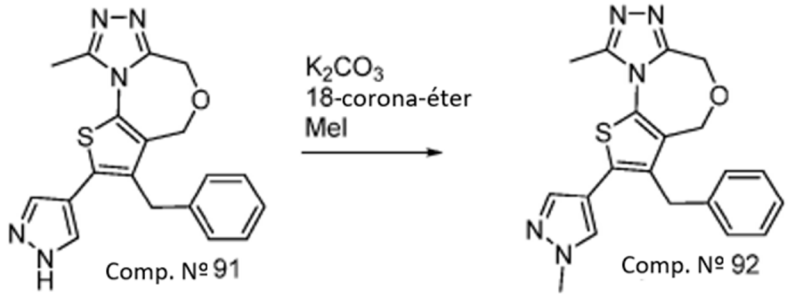


[0433] Se cargó un matraz con Comp. Nº 31 (37,5 mg, 0,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (38,8 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), dioxano (4 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 2 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 91 (rendimiento del 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,85 (s, 3H). ESI-MS: M+H 364,09.

EJEMPLO 106

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 92)

[0434]

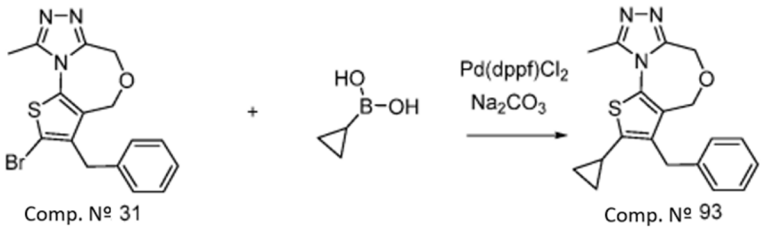


[0435] Un matraz se cargó con Comp. Nº 91 (7 mg, 0,02 mmol), K_2CO_3 (27 mg), MeI (0,025 mL), acetonitrilo (2 mL) y 18-corona-éter (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 92 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). ESI-MS: M+H 378,00.

EJEMPLO 107

Síntesis de 3-bencil-2-ciclopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 93)

[0436]

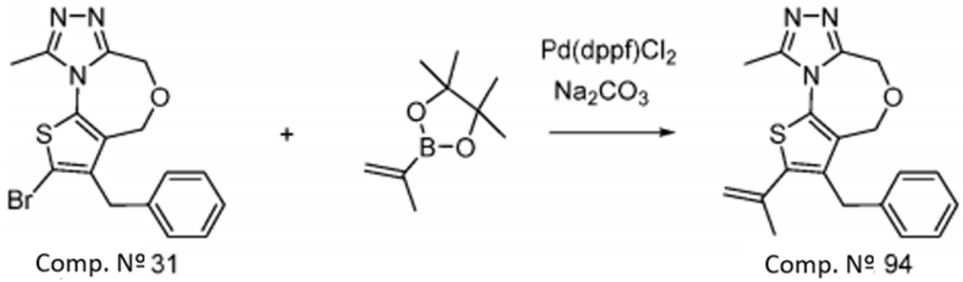


[0437] Un matraz se cargó con Comp. Nº 31 (10 mg, 0,03 mmol), ácido ciclopropilborónico (5 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg), dioxano (1 mL) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 mL) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 93 (rendimiento del 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,11 (q, *J* = 5,0 Hz, 2H), 0,79 (q, *J* = 4,9 Hz, 2H). ESI-MS: M+H 338,18.

EJEMPLO 108

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(prop-1-en-2-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 94)

[0438]

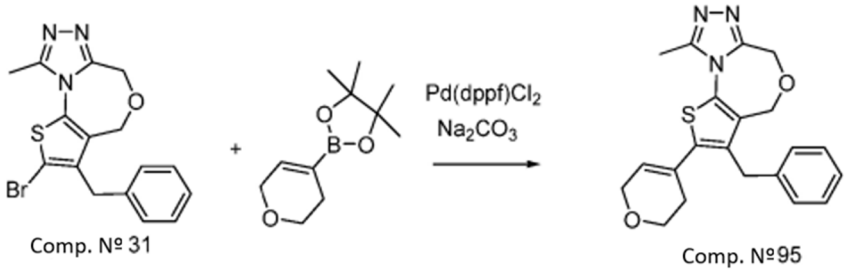


[0439] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 31 (20 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (20 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg), dioxano (2 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 94 (rendimiento del 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS: M+H 338,05.

EJEMPLO 109

Síntesis de 3-bencil-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 95)

[0440]

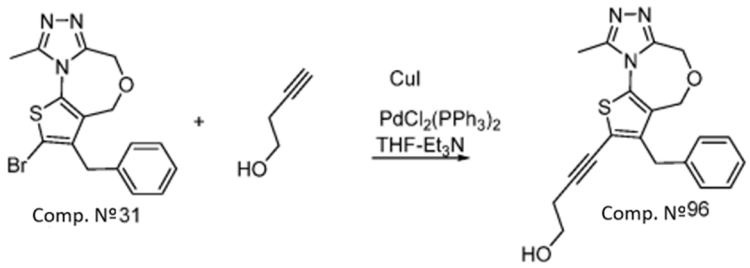


[0441] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 31 (20 mg), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (25 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg), dioxano (2 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 95 (rendimiento del 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,05 - 5,97 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 5,5, 2,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H)), 2,83 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H). ESI-MS: 380,10.

EJEMPLO 110

Síntesis de 4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)but-3-in-1-ol (Comp. Nº 96)

[0442]

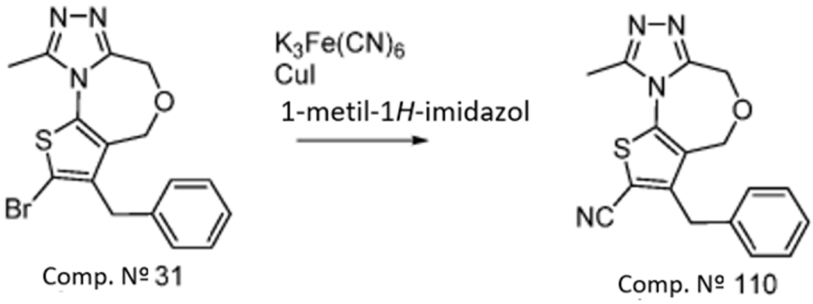


[0443] Un matraz se cargó con Comp. Nº 31 (20 mg, 0,05 mmol), but-3-in-1-ol (8,4 mg, 2 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,2 mg), CuI (2,3 mg), THF (1 mL) y Et_3N (1 mL) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 96 (rendimiento del 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,75-2,70 (m, 5H). ESI-MS: 366,11.

EJEMPLO 111

Síntesis de 3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-carbonitrilo (Comp. Nº 110)

[0444]

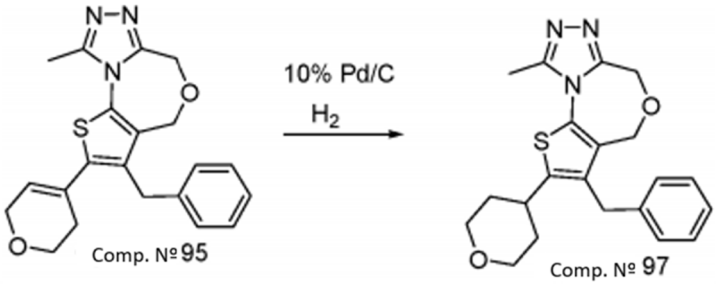


[0445] Un matraz se cargó con Comp. Nº 31 (20 mg, 0,05 mmol), $K_3Fe(CN)_6$ (7 mg), CuI (2 mg), 1-metil-1H-imidazol (0,5 ml) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 110 (45% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). ESI-MS: 323,20.

EJEMPLO 112

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 97)

[0446]

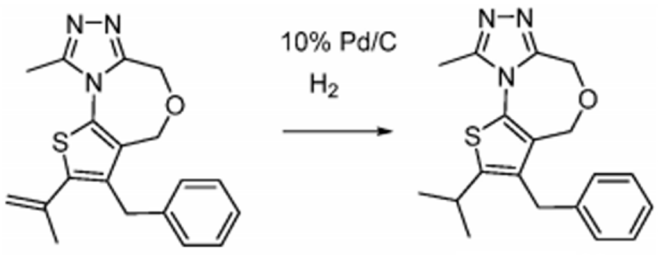


[0447] A una solución de Comp. Nº 95 (20 mg) en metanol (4 ml) se añadió 10% Pd/C (20 mg) y H_2 se burbujeó en la solución durante 20 min. La reacción se filtró y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 97 (rendimiento del 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4.01 - 3,95 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 3H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,97 -1,69 (m, 4H). ESI-MS: 382,09.

EJEMPLO 113

Síntesis de 3-bencil-2-isopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 98)

[0448]

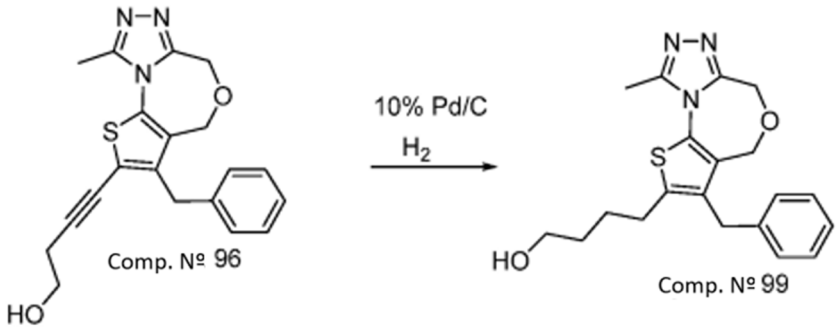


[0449] A una solución de Comp. Nº 94 (10 mg) en metanol (3 ml) se añadió 10% Pd/C (20 mg) y H_2 se burbujeó en la solución durante 20 min. La reacción se filtró y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 98 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS: 340,02.

EJEMPLO 114

Síntesis de 4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)butan-1-ol (Comp. Nº 99)

[0450]

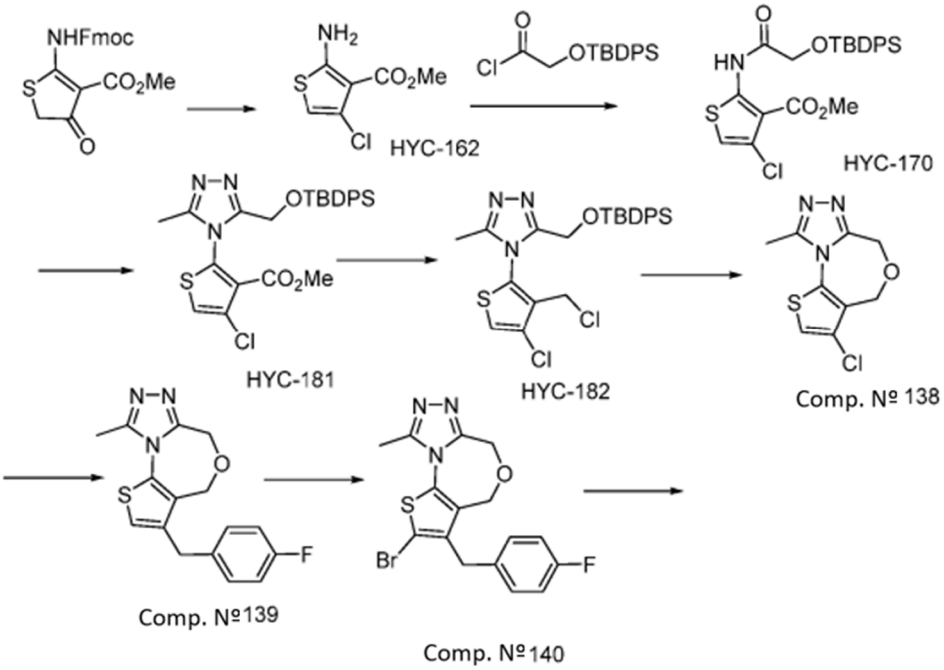


[0451] A una solución del Comp Nº 96 (18 mg) en metanol (4 ml) se añadió 10% Pd/C (20 mg) y H_2 se burbujeó en la solución durante 20 min. La reacción se filtró y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar la sal TFA de Comp. Nº 99 (rendimiento del 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,69 -1,56 (m, 2H). ESI-MS: 370,11.

EJEMPLO 115

Síntesis de 2-bromo-3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 140)

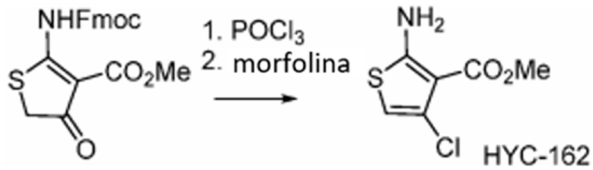
[0452]



EJEMPLO 115-A

Síntesis de 2-amino-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo

[0453]

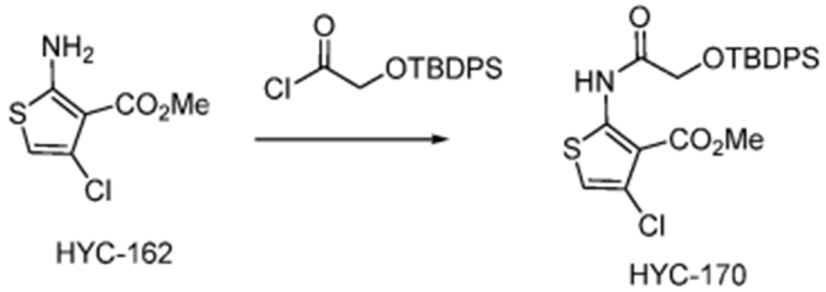


Paso 1: A una suspensión de 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-oxo-4,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (36,6 g, 92 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió $POCl_3$ (19 ml, 184 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en la mezcla de agua helada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El crudo se purificó en gel de sílice (DCM puro a DCM/EtOAc 15:1) para dar 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo como blanco sólido. (8 g, 22%).

Paso 2: A una solución de 2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo (5,6 g, 13,5 mmol) en DCM (11,8 ml) se añadió morfolina (11,8 ml, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con una pequeña cantidad de Et_2O. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (DCM puro) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g, 99%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,22 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

EJEMPLO 115-B

[0454]

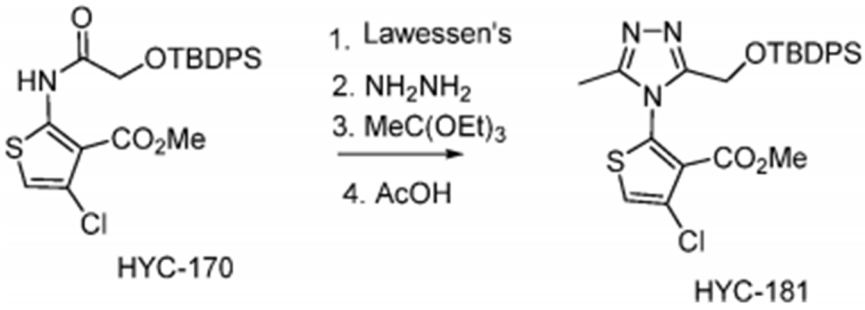


[0455] A una solución de ácido 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acético (1,18 g, 3,6 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (4,7 mmol, 0,4 ml, 1,3 eq) a 0ºC. Se añadieron un par de gotas de DMF y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Luego, todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (4 ml). Esta solución se añadió gota a gota a 0ºC a una solución de 2-amino-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo (360 mg, 1,8 mmol) y DIPEA (0,94 ml, 5,4 mmol) en DCM (8 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la ta y se agitó durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:8) para dar el compuesto del título como un aceite: (0,6 g, 68%).

EJEMPLO 115-C

Síntesis de 2-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-clorotiofeno-3-carboxilato

[0456]



Paso 1: A una solución de 2-(2-(terc-butildifenilsililo)oxi)acetamido)-4-cloro-tiofen-3-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,23 mmol) en dioxano (7 ml) se añadió reactivo de Lawesson (299 mg, 0,74 mmol, 0,6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:16) para dar el compuesto del título como un aceite: (480 mg, 80%).

Paso 2: A una solución de 2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etanotioamido)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo (480 mg, 0,95 mmol) en THF (4 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,1 mL, 2 mmol, 2 eq) a 0ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró.

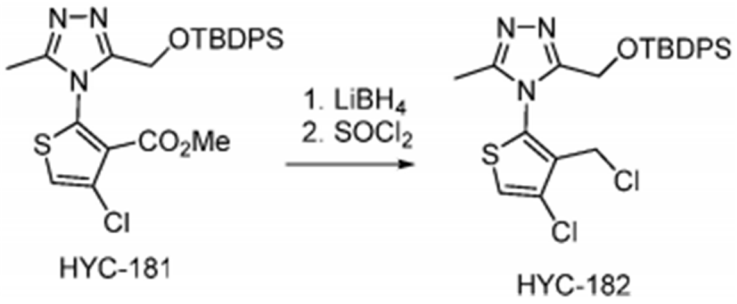
Paso 3: El residuo se recogió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,52 ml, 2,85 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h.

Paso 4: Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (2 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2M de Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite: (360 mg, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-7,36 (m, 10H), 7,33 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

EJEMPLO 115-D

Síntesis de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(4-cloro-3-(clorometil)tiofen-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

[0457]

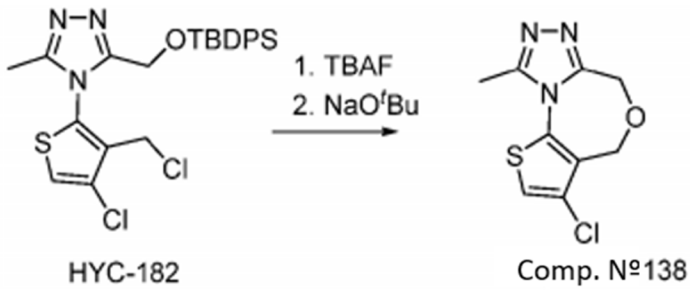


[0458] A una solución de 2-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió a una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 1 ml, 2 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,4 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con 2M Na_2CO_3. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite: (350 mg, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,33 (m, 10H), 4,73 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

EJEMPLO 115-E

Síntesis de 3-cloro-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 138)

[0459]

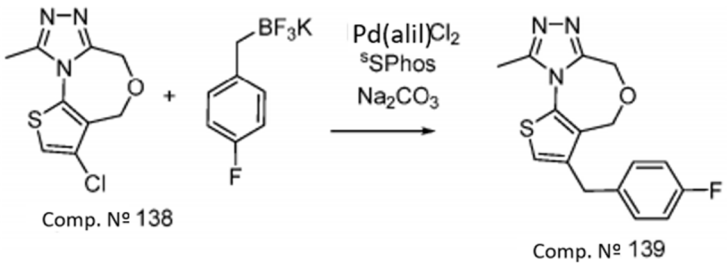


[0460] A una solución de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(4-cloro-3-(clorometil)tiofen-2-il)-5-metil - Se añadió 4H-1,2,4-triazol (350 mg, 0,68 mmol) en THF a 0ºC a una solución de TBAF (0,7 ml, 0,7 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución de NaO^{t}Bu (134 mg, 1,4 mmol, 2 eq) en tBuOH (6 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 138 como un sólido (100 mg, 61%). ESI: M+H 242,17.

EJEMPLO 115-F

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 139)

[0461]



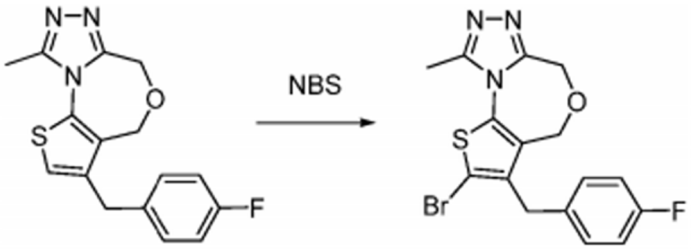
[0462] En un tubo Shlenk se cargó con 3-cloro-9-metil-4H,6H- tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (100 mg, 0,4

mmol), 4-fluorobenciltrifluoroborato de potasio (250 mg, 1,1 mmol), $[Pd(alil)Cl]_2$ (22 mg, 0,058 mmol), ^{s}Sphos (60 mg, 0,12 mmol), tolueno (5 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 5 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 139 como un sólido (70 mg, 56%). ESI: M+H 316,20.

EJEMPLO 115-G

Síntesis de 2-bromo-3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 140)

[0463]



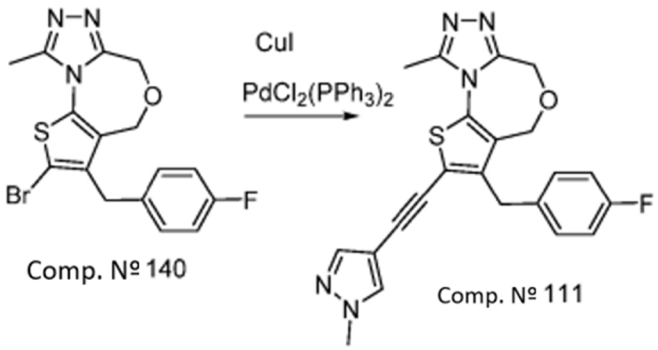
Comp. Nº 139 Comp. Nº 140

[0464] A una solución de 3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (70 mg, 0,22 mmol) en AcOH (1 ml) se añadió NBS (39,5 mg, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de purificarse mediante HPLC para producir Comp. Nº 140 como un sólido (25 mg, 29%). ESI: M+H 394,10.

EJEMPLO 116

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 111)

[0465]



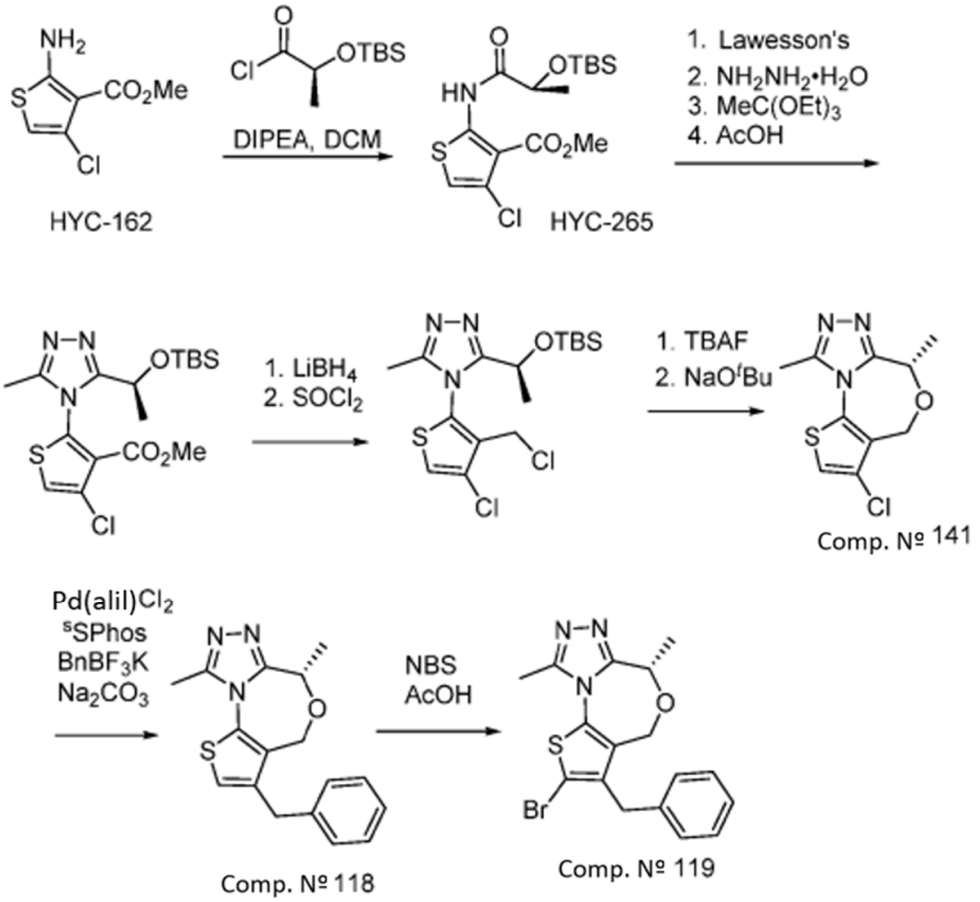
Comp. Nº 140 Comp. Nº 111

[0466] A un tubo Shlenk se cargó con 3-(4-fluorobencil-2-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (10 mg, 0,03 mmol), 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (6 mg, 0,06 mmol, 2 eq), $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ (2,1 mg), CuI (1,1 mg), THF (1 mL) y Et_2NH (0,5 mL) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó a 70°C en un baño de aceite durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó a través de HPLC para proporcionar el Comp. Nº 111 como un sólido (7 mg, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). ESI: M+H 420,16.

EJEMPLO 117

Síntesis de (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 119)

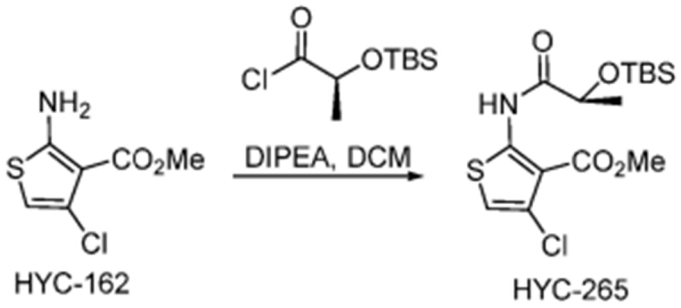
[0467]



EJEMPLO 117-A

Síntesis de (*S*)-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanamido)-4-cloro-tiofen-3-carboxilato de metilo

[0468]



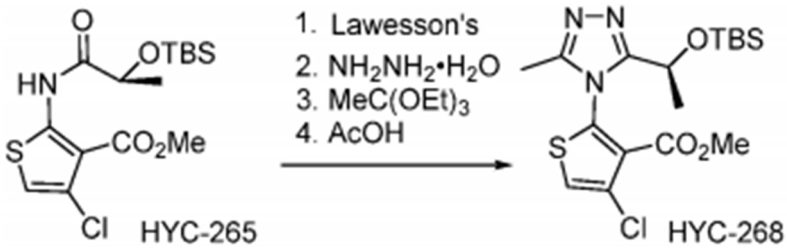
[0469] Cloruro de (*S*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoilo se preparó basándose en la modificación del procedimiento reportado (Organic Letters, 16 (9), 2322 -2325; 2014). A una solución de (S)-2-hidroxipropanoato de litio (2,88 g, 30 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C bajo N_2 se añadió TBSCl (9 g, 60 mmol) e imidazol (8,2 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre hexanos (300 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (300 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 ml x 5). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite crudo (9,2 g). El crudo se disolvió en DCM (60 ml) y la solución se enfrió a 0ºC bajo N_2. Se añadió DMF (0,43 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de oxalilo (1,3 eq, 39 mmol, 3,3 ml) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante otra. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se añadió a una solución de HYC-162 (1,92 g, 10 mmol) en DCM (90 ml) y DIPEA (7 ml, 40 mmol) a 0°C bajo N_2. La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró. El aceite se cromatografió en gel de sílice (1:16 a 1:8 acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite: (3,1 g, 82%.). ^1H RMN (400

MHz, $CDCl_3$) δ 11,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,47 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,7, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

EJEMPLO 117-B

Síntesis de (*S*)-2-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo

[0470]

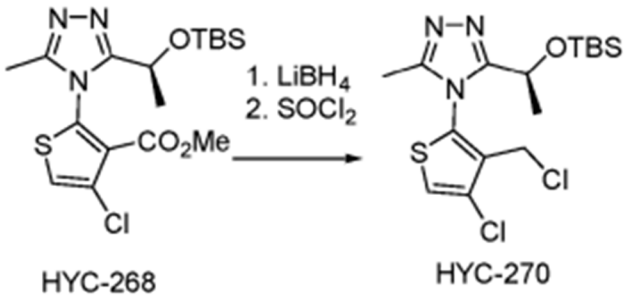


Paso 1: A una solución de 6 (3 g, 8 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (1,93 g, 4,8 mmol, 0,6 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (1:16 acetato de etilo/hexanos) para dar (*S*)-2-(2-((tercbutildimetilsilil)oxi)propanotioamido)-4-clorotiofeno-3-carboxilato de metilo. como aceite: (1,8 g, 57%).
Paso 2: A una solución del compuesto anterior (3,6 g, 9,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,89 ml, 18,4 mmol, 2 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró.
Paso 3: El residuo se recogió en etanol (10 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (5 ml, 27,6 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h.
Paso 4: Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2 seguido de acetato de etilo/trietilamina 25:1) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros no consecuentes. (1,8 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) Isómero principal: δ 7,33 (s, 1H), 5,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,81 (s, 6H), 0,04 (s, 3H), -0,05 (s, 3H); Isómero menor: 7,31 (s, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,11 (s, 3H).

EJEMPLO 117-C

Síntesis de (*S*)-3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(4-cloro-3-(clorometil)tiofen-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

[0471]

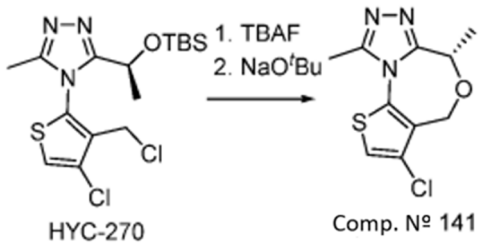


[0472] A una solución de HYC-268 (1,8 g, 4,3 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se añadió una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF, 3,3 ml, 6,5 mmol, 1,5 eq). Se añadió MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de tionilo (0,94 ml, 12,9 mmol. 3 eq.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se eliminaron todos los volátiles y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/trietilamina 25:1) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisímeros (1,34 g, 75%).

EJEMPLO 117-D

Síntesis de (*S)*-3-cloro-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 141)

[0473]

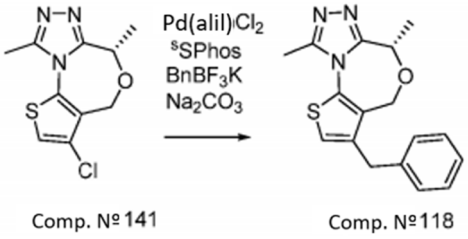


[0474] A una solución de HYC-270 (1,34 g, 3,3 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió una solución de TBAF (3,6 ml, 3,6 mmol, 1 M en THF). La solución se agitó durante 1 h antes de añadirla a una solución caliente de NaO^{t}Bu (634 mg, 6,6 mmol, 2 eq) en ^{t}BuOH (40 ml) a 80ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir la sal TFA de Comp. Nº 141) (575 mg, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 4,89 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 4,79 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). ESI: M+H 256,2.

EJEMPLO 117-E

Síntesis de (*S)*-3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 118)

[0475]

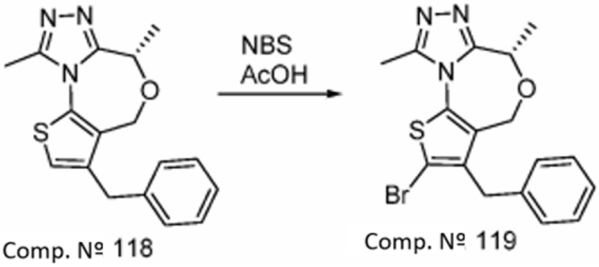


[0476] A un matraz bajo N_2 se cargó con la sal TFA de (*S)*-3-cloro-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (152 mg, 0,4 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (158 mg, 0,8 mmol, 2 eq), $[Pd(alil)Cl]_2$ (15 mg, 0,04 mmol), ^{s}Sphos (41 mg, 0,08 mmol), tolueno (5 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 2 ml), agua (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100-110°C en un baño de aceite durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 118 como un sólido (150 mg, 88%). ESI: M+H 312,08.

EJEMPLO 117-F

Síntesis de (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 119)

[0477]

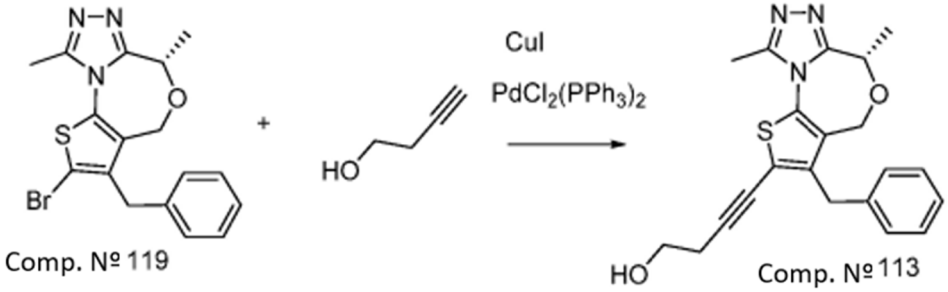


[0478] A una solución de sal TFA de (S)-3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (240 mg, 0,57 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió NBS (101 mg, 0,57 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de agua (2 ml) y metanol (2 ml). Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 119 como un sólido (240 mg, 84%). ESI: M+H 390,03.

EJEMPLO 118

Síntesis de (*S)*-4-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)but-3-in-1-ol (Comp. Nº 113)

[0479]

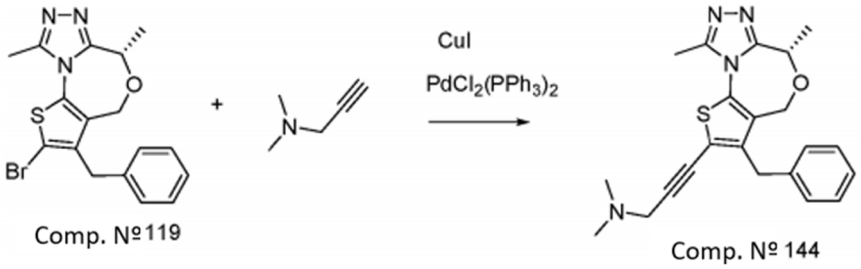


[0480] A un tubo Shlenk se cargó con (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (36 mg, 0,09 mmol), but-3-in-1-ol (14 mg, 0,2 mmol, 2 eq), $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ (8,4 mg, 0,01 mmol), CuI (4,6 mg, 0,02 mmol), THF (1 ml) y Et_3N (1 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó a 70ºC en un baño de aceite durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 113 como un sólido (21 mg, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 4,83 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 1,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). ESI: M+H 312,08.

EJEMPLO 119

Síntesis de (*S)*-3-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (Comp. Nº 144)

[0481]

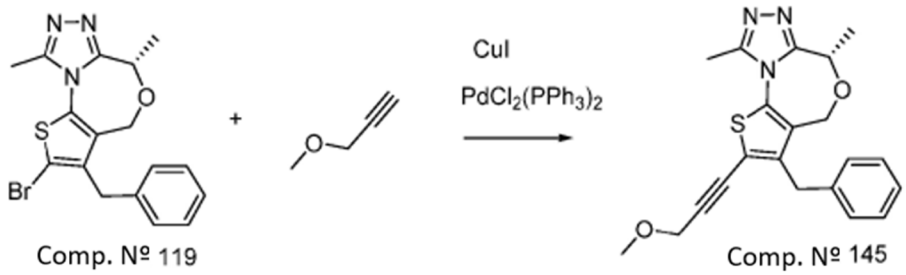


[0482] Un tubo de Shlenk se cargó con (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (20 mg, 0,05 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (8,3 mg, 0,1 mmol, 2 eq), $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ (7 mg), CuI (3,8), THF (2 ml) y Et_3N (0,5 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó a 70ºC en un baño de aceite durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 144 como un sólido (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,86 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,69 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). ESI: M+H 392,99.

EJEMPLO 120

Síntesis de (*S)*-3-bencil-2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 145)

[0483]

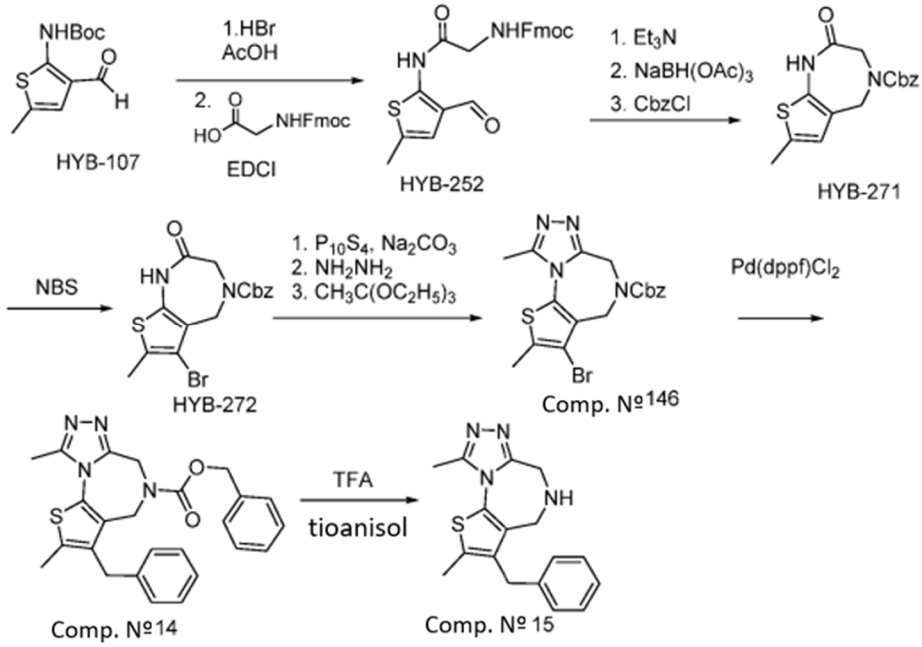


[0484] Un tubo Shlenk se cargó con (S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (20 mg, 0,05 mmol), 3-metoxiprop-1-ino (7 mg, 0,1 mmol, 2 eq), [$PdCl_2(PPh_3)_2$] (7 mg), CuI (3,8), THF (2 ml) y Et_3N (0,5 ml) en N_2. El tubo se selló y se calentó a 70ºC en un baño de aceite durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 145 como un sólido (75%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 4,84 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,66 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). ESI: M+H 380,33.

EJEMPLO 121

Síntesis de 3-bencil-2,9-dimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 15)

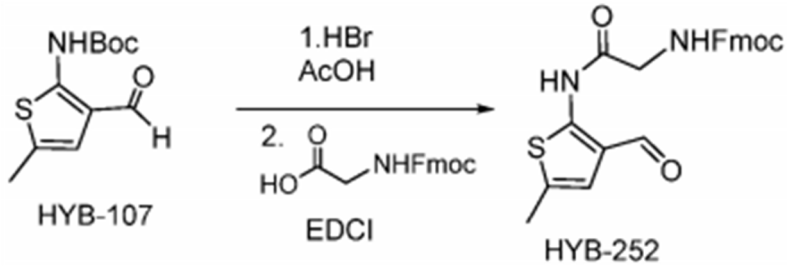
[0485]



EJEMPLO 121-A

Síntesis de (2-((3-formil-5-metiltiofen-2-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo

[0486]



Paso 1: Una solución de 33% de HBr en ácido acético (7,3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió una solución fría de HYB-107 (1 g, 4 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se volvió roja inmediatamente. La mezcla de reacción se vertió inmediatamente en agua helada (50 g cada una) y se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 10% NaOH (40 ml), $NaHCO_3$ (40 ml), y salmuera (40 ml). Después de secar, la solución orgánica se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano para el siguiente paso.

Paso 2: La solución anterior se enfrió a 0ºC y se añadieron sucesivamente (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)glicina (1,5 eq) y EDCI (1,5 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió directamente sobre una almohadilla de gel de sílice. La elución (1:15 acetato de etilo/DCM) para dar HYB-252 (900 mg, 53%) como un sólido rojo bruto, que se trituró en Et_2O para dar un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 4H), 7,39-7,28 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

EJEMPLO 121-B

Síntesis de 7-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de bencilo

[0487]

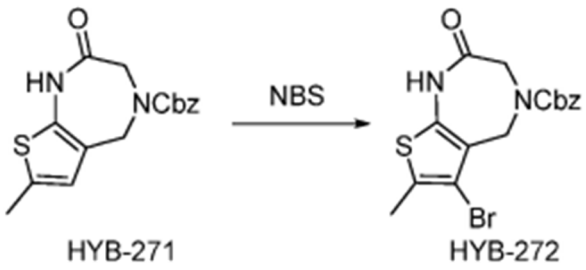


[0488] A una solución de HYB-252 (900 mg, 2,1 mmol)) en THF (20 ml) se le añadió Et_3N (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,7 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de inactivarse con una solución de Na_2CO_3 (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se saturó $NaHCO_3$ (10 ml). Se añadió CbzCl (2 mmol, 0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-271 (200 mg, 30% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). ESI-MS: 339,19.

EJEMPLO 121-C

Síntesis de 6-bromo-7-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de bencilo

[0489]

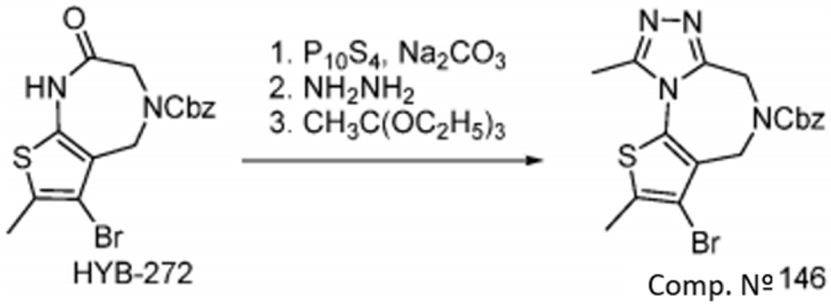


[0490] El HYB-271 (100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en una mezcla de AcOH/DCM (4 ml/4 ml). Se añadió NBS (50 mg, 0,9 eq) y la reacción se agitó durante 10 minutos antes de verterla en hielo/agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH (1 M, 10 ml), $NaHCO_3$Solución (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-272 (110 mg, 93% de rendimiento). ESI-MS: 395,03.

EJEMPLO 121-D

Síntesis de bencil 3-bromo-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato (Comp. Nº 146)

[0491]

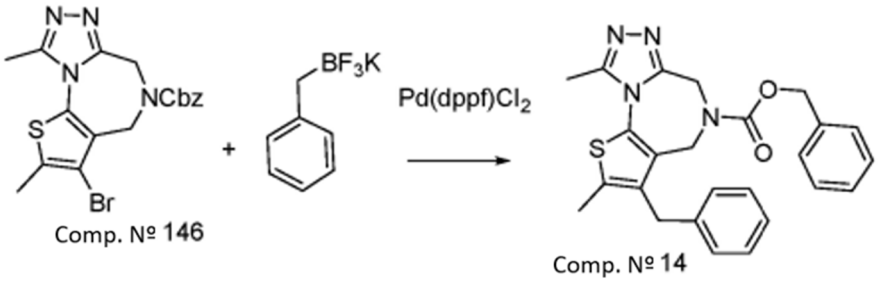


Paso 1: A una suspensión de P_4S_{10} (124 mg, 0,56 mmol) y Na_2CO_3 (59 mg, 0,56 mmol) en 1,2-DCE (4 ml) se añadió HYB-272 (110 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 h hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera antes de ser secada.
Paso 2: Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (4 ml). Se añadió $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (27 µl, 0,56 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajeron con DCM. La capa orgánica se separó y se secó antes de eliminarla.
Paso 3: El residuo se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (0,9 mmol, 0,16 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 1 h. Se eliminó el volátil para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC (30 mg, 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,36 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 433,22.

EJEMPLO 121-E

Síntesis de 3-bencil-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 14)

[0492]

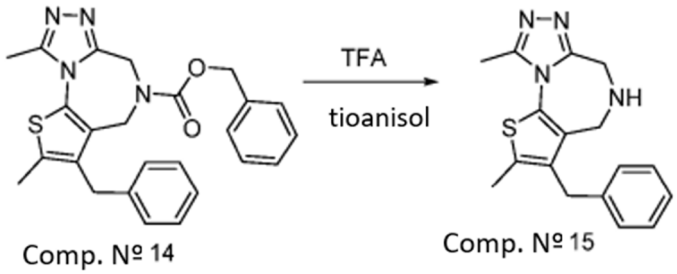


[0493] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 146 (30 mg, 0,07 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (28 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg), dioxano (2 mL) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 mL) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 14 (rendimiento del 84%). ESI-MS: 445,21

EJEMPLO 121-F

Síntesis de 3-bencil-2,9-dimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 15)

[0494]



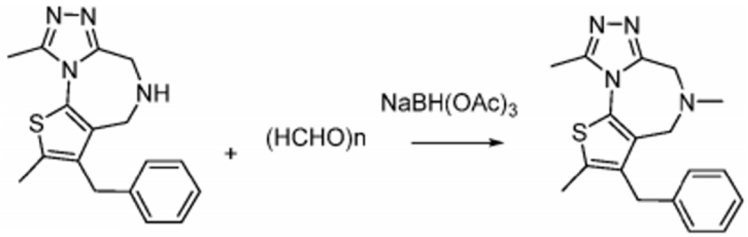
Comp. Nº 14 Comp. Nº 15

[0495] Comp. Nº 14 (26 mg) se disolvió en una mezcla de TFA-tioanisol (2 mL-0,2 mL) y se agitó a ta durante 24 h. Los volátiles se evaporaron para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 15 (12 mg, 67%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS: 311,07.

EJEMPLO 122

Síntesis de 3-bencil-2,5,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 35)

[0496]



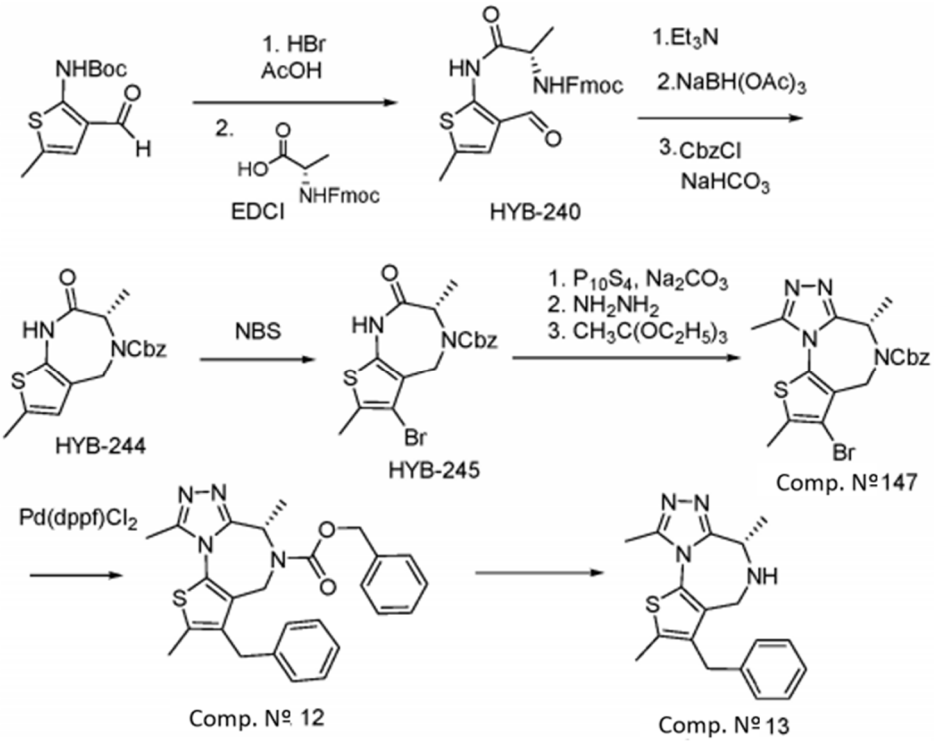
Comp. Nº 15 Comp. Nº 35

[0497] Comp. Nº 15 (10 mg) se disolvió en THF y se añadió formaldehído (solución al 37%, 10 mg). Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (25 mg) en una porción y la reacción se agitó a ta durante 24 h antes de inactivarse con una solución de Na_2CO_3 (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente orgánico**.** El residuo se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 35 (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

EJEMPLO 123

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 13.)

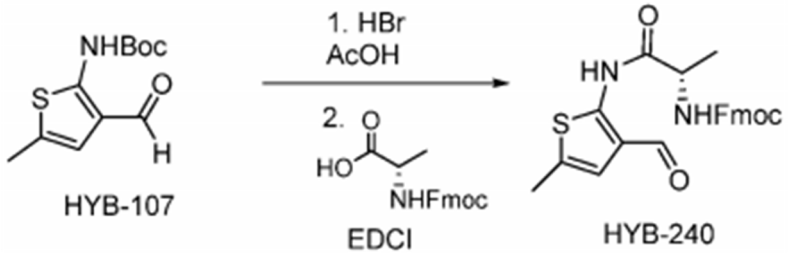
[0498]



Ejemplo 123-A

Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metilo (S)-(1-((3-formil-5-metiltiofen-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato

[0499]

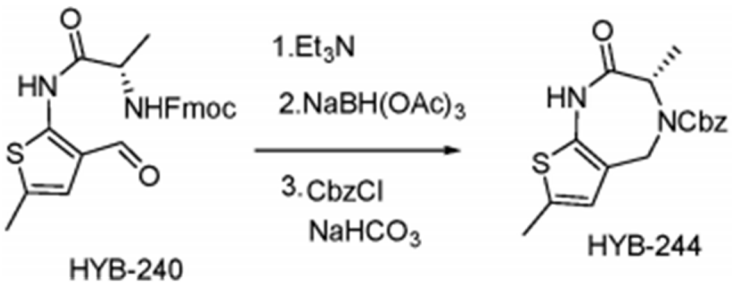


Paso 1: Una solución de 33% de HBr en ácido acético (7,3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió una solución fría de HYB-107 (1 g, 4 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se volvió roja inmediatamente. La mezcla de reacción se vertió inmediatamente en agua helada (50 g cada una) y se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 10% NaOH (40 ml), $NaHCO_3$ (40 ml), y salmuera (40 ml). Después del secado, la solución orgánica se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice, después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano para el siguiente paso.
Paso 2: La solución anterior se enfrió a 0°C, y (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-alanina (2 g, 1,5 eq) y EDCI (1,15 g, 1,5 eq) se agregado sucesivamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó sobre gel de sílice (elución 1:15 de acetato de etilo/DCM) para dar HYB-240 (580 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,78 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,97-7,33 (m, 8H), 6,83 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,57 (br, 3H).

EJEMPLO 123-B

Síntesis de (S)-3,7-dimetil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de bencilo

[0500]

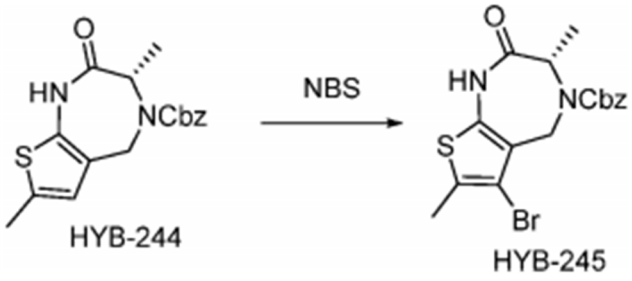


[0501] A una solución de HYB-240 (1 g, 2,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió Et_3N (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 horas. Luego se añadió otra porción de Et_3N (2 ml) y se calentó 4 horas más. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en THF (40 ml) y se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,95 g, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de inactivarse con una solución de Na_2CO_3 (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se saturó $NaHCO_3$ (10 ml). Se añadió CbzCl (4,6 mmol, 0,65 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-244 (500 mg, rendimiento del 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,67 - 7,30 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,02 - 4,69 (m, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ESI-MS: 331,12.

EJEMPLO 123-C

Síntesis de (S)-6-bromo-3,7-dimetil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de bencilo

[0502]

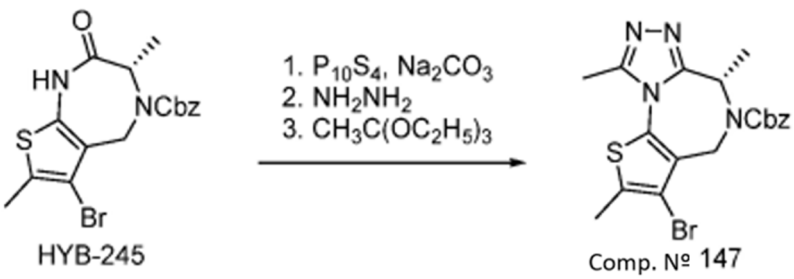


[0503] HYB-244 (500 mg, 1,5 mmol) se disolvió en AcOH (6 ml). Se añadió NBS (269 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de verterla en hielo/agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH (1 M, 10 ml), solución de $NaHCO_3$ (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-245 (394 mg, rendimiento del 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,32 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). (UPLC: 5,2 min, ESI-MS: 409,02).

EJEMPLO 123-D

Síntesis de (S)-3-bromo-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 147).

[0504]



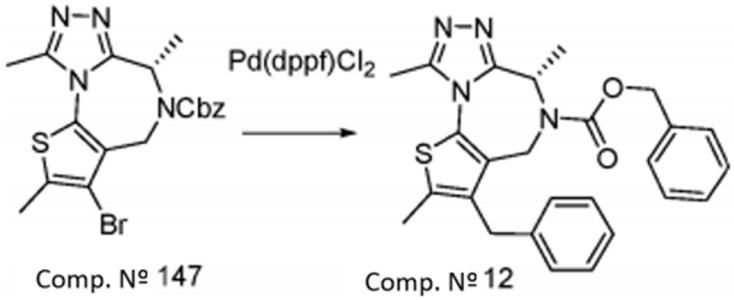
Paso 1: A una suspensión de P_4S_{10} (444 mg, 2 mmol) y Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol) en 1,2-DCE (10 ml) se añadió HYB-245 (394 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 h hasta que se completó la

reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera antes de ser secada.
Paso 2: Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (4 ml). Se añadió $NH_2 NH_2$. H_2O (0,1 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajeron con DCM. La capa orgánica se separó y se secó antes de eliminarla.
Paso 3: El residuo se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (3 mmol, 0,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 1 h. Se eliminó el volátil para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 147 (270 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,33 (m, 5H), 5,82-5,76 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,06 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,24 (br, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). ESI-MS: 447,10.

EJEMPLO 123-E

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 12)

[0505]



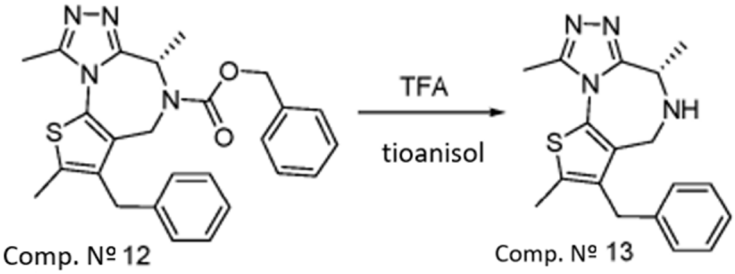
Comp. Nº 147 Comp. Nº 12

[0506] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 147 (270 mg, 0,6 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (238 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (49 mg), dioxano (4 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 12 (rendimiento del 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42-7,32 (m, 5H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,97 (br, s, 1H), 5,56 (br, s, 1H), 5,22-4,95 (m, 3H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,12 (br, s, 3H). ESI-MS: 459,20.

EJEMPLO 123-F

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 13)

[0507]



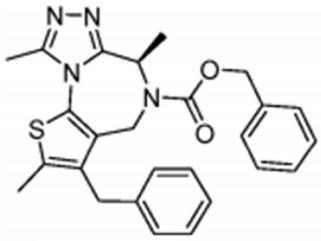
Comp. Nº 12 Comp. Nº 13

[0508] Comp. Nº 12 (50 mg) se disolvió en una mezcla de TFA-tioanisol (2 mL-0,2 mL) y se agitó a ta durante 24 h. Los volátiles se evaporaron para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 13. (25 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,21 (t, *J* = 14,3 Hz, 2H), 4,04 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). ESI-MS: 325,11.

EJEMPLO 124

Síntesis de (R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 16)

[0509]



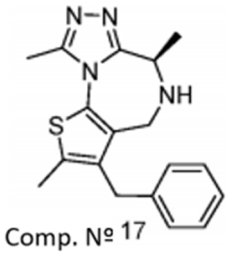
Comp. Nº 16

[0510] Comp. Nº 16 se sintetizó siguiendo los mismos procedimientos sintéticos que el compuesto Comp. Nº 12 excepto por partir de (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-D-alanina quiral. ESI-MS: 459,11.

EJEMPLO 125

Síntesis de (R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 17)

[0511]



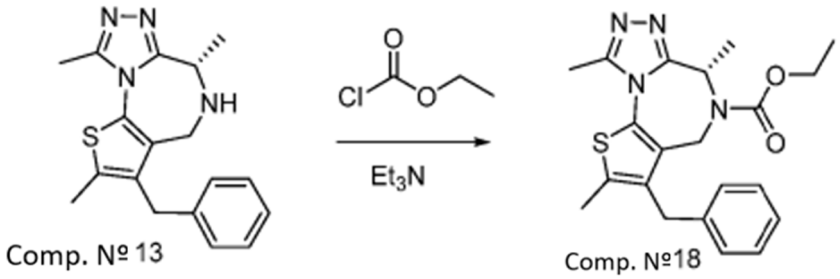
Comp. Nº 17

[0512] Comp. Nº 17 se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento sintético que el compuesto Comp. Nº 13. ESI-MS: 325,10.

EJEMPLO 126

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de etilo (Comp. Nº 18)

[0513]



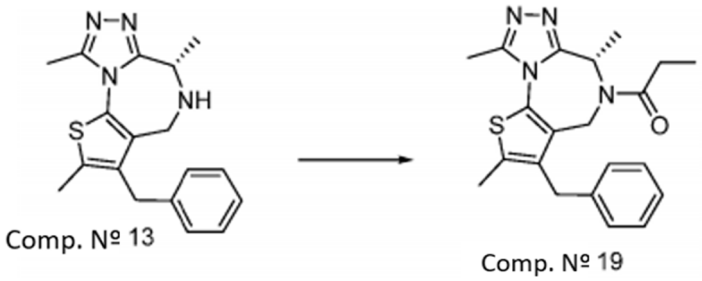
Comp. Nº 13 Comp. Nº18

[0514] A una solución del Comp. Nº 13 (14 mg, 0,043 mmol) en DCM (1 ml) a 0ºC se añadió Et_3N (0,1 ml) y cloroformiato de etilo (0,05 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 18 (rendimiento del 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-7,35 (m, 5H), 5,69 (br, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,10 (br, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (br, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 127

Síntesis de (S)-1-(3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)propan-1-ona (Comp. Nº 19)

[0515]

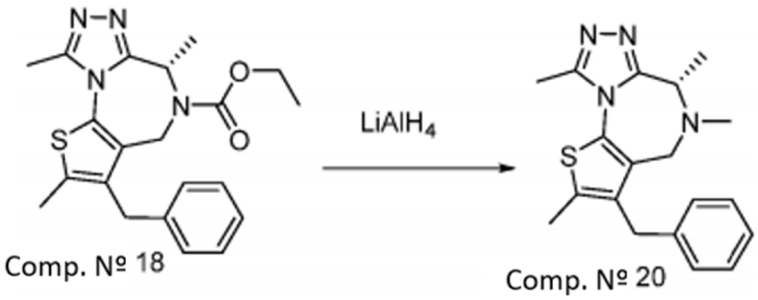


[0516] A una solución del Comp. Nº 13 (30 mg) en DCM (1 ml) a 0ºC se añadió Et_3N (0,1 ml) y anhídrido propiónico (0,05 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 19 (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35 - 7,08 (m, 5H), 5,88 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,71 -1,56 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 128

Síntesis de (S)-3-bencil-2,5,6,9-tetrametil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 20)

[0517]

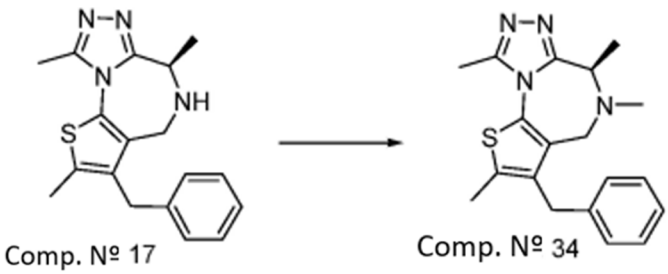


[0518] A una solución de Comp. Nº 18 (10 mg) en THF (1 ml) a 0°C se añadió $LiA1H_4$ (10 mg). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 20 (6 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

EJEMPLO 129

Síntesis de (R)-3-bencil-2,5,6,9-tetrametil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 34)

[0519]



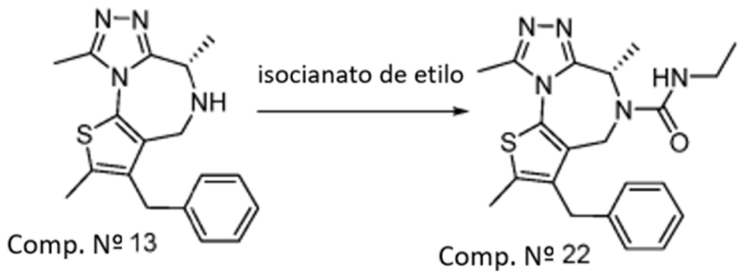
[0520] El Comp. Nº 17 (20 mg) se disolvió en THF y se añadió formaldehído (solución al 37%, 10 mg). Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (51 mg) en una porción y la reacción se agitó a ta durante 24 h antes de inactivarse con una solución de Na_2CO_3 (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 34 (17 mg).

EJEMPLO 130

Síntesis de (S)-3-bencil-*N*-etil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxamida (Comp.

Nº 22)

[0521]

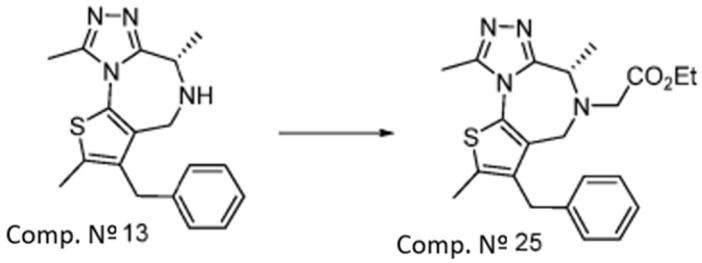


[0522] A una solución de Comp. Nº 13 (10 mg) en DCM (1 ml) se añadió Et_3N (20 mg) a 0ºC e isocianato de etilo (3 eq). Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 22 (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23-7,13 (m, 3H), 5,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,19 - 3,03 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

EJEMPLO 131

Síntesis de (S)-2-(3-bencil-2,6,9-trimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)acetato de etilo (Comp. Nº 25)

[0523]

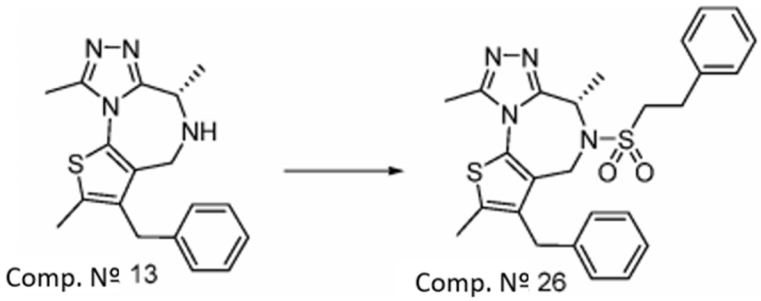


[0524] A una solución del Comp. Nº 13 (32 mg, 0,1 mmol) en DCE (1 ml) se añadió AcOH (0,3 ml) y oxoacetato de etilo (102 mg, 0,5 mmol, 50% en tolueno). Después de agitar durante 30 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (212 mg) en una porción y la reacción se agitó durante 2 h antes de inactivarse con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 25) (3 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,25-4,08 (m, 3H), 4,06 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H).

EJEMPLO 132

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-5-(fenetilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 26)

[0525]



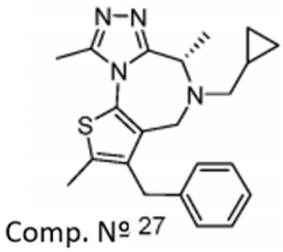
[0526] A una solución de Comp. Nº 13 (10 mg) en DCM (1 ml) a 0ºC se añadió cloruro de 2-feniletano-1-sulfonilo (20 mg).

La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 26 (10 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35-7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 6H), 5,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 133

Síntesis de (S)-3-bencil-5-(ciclopropilmetil)-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 27)

[0527]



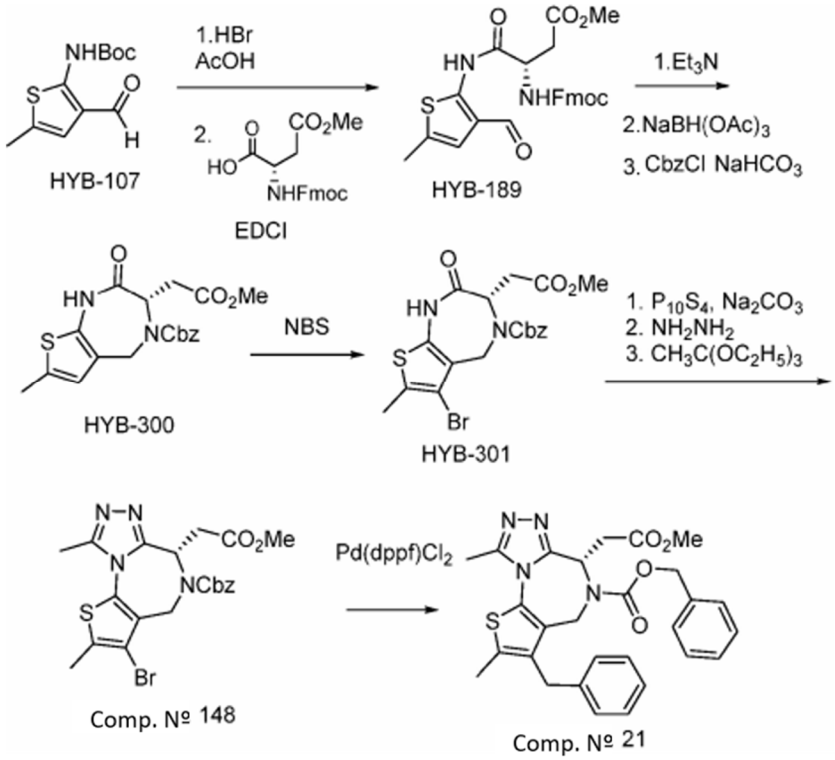
Comp. Nº 27

[0528] A una solución del Comp. Nº 13 (20 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadió ciclopropanocarbaldehído (10 mg). Después de agitar durante 10 min, se añadió NaBH(OAc)3 (51 mg) en una porción y la reacción se agitó durante 2 h antes de inactivarse con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 27 (24 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 13,3, 8,5 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,14 - 0,93 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,43 - 0,20 (m, 2H).

EJEMPLO 134

Síntesis de (S)-3-bencil-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 21)

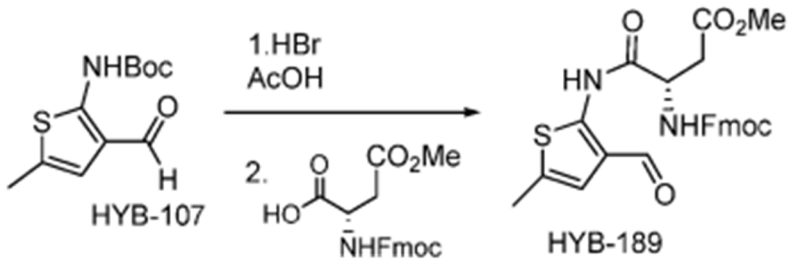
[0529]



EJEMPLO 134-A

Síntesis de (S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((3-formil-5-metiltiofen-2-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo

[0530]

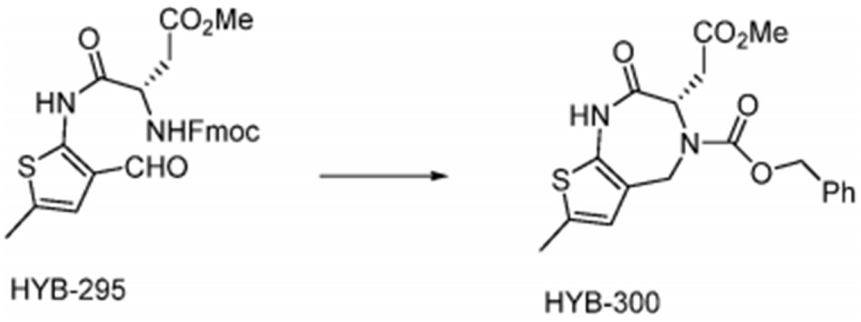


Paso 1: una solución de 33% de HBr en ácido acético (7,3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió una solución fría de HYB-107 (1 g, 4 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se volvió roja inmediatamente. La mezcla de reacción se vertió inmediatamente en agua helada (50 g cada una) y se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 10% NaOH (40 ml), $NaHCO_3$ (40 ml), y salmuera (40 ml). Después de secar, la solución orgánica se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano para el siguiente paso.
Paso 2: La solución anterior se enfrió a 0°C, ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (2,2 g, Se añadieron sucesivamente 1,5 eq) y EDCI (1,2 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar una mezcla cruda que se purificó sobre gel de sílice (elución 1:15 de acetato de etilo/DCM) para dar HYB-189 (1,5 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,10 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,88 - 7,60 (m, 4H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,63 (dd, *J* = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 4,42 -4,36 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

EJEMPLO 134-B

Síntesis de (S)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de bencilo

[0531]

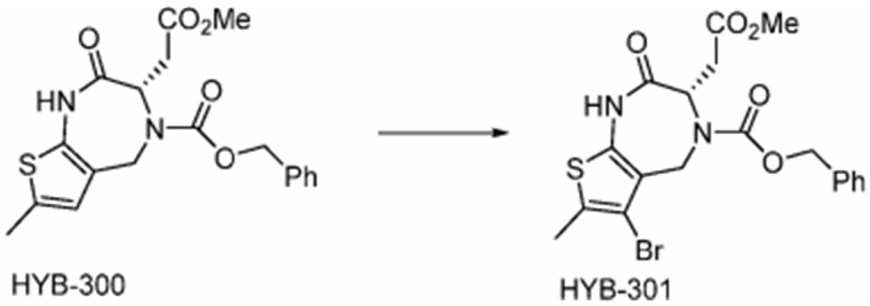


[0532] A una solución de HYB-295 (1,3 g, 2,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió Et_3N (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 8 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en THF (40 ml) y se añadió $NaBH(OAc)_3$ (2,12 g, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de inactivarse con una solución de Na_2CO_3 (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se saturó $NaHCO_3$ (10 ml). Se añadió CbzCl (5,2 mmol, 0,74 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-300 (270 mg, 27% de rendimiento).

EJEMPLO 134-C

Síntesis de bencilo (S)-6-bromo-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxilato de metilo

[0533]



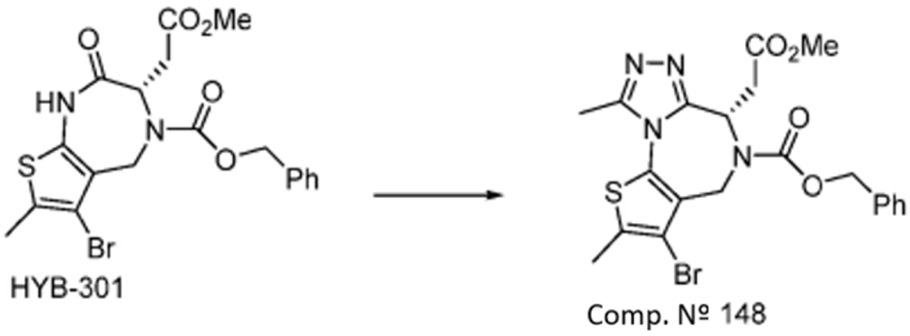
HYB-300 HYB-301

[0534] HYB-300 (270 mg, 0,7 mmol) se disolvió en AcOH (6 ml). Se añadió NBS (124 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de verterla en hielo/agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH (1 M, 10 ml), solución de $NaHCO_3$ (10 ml), y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar HYB-301 (180 mg, 55% de rendimiento).

EJEMPLO 134-D

Síntesis de (S)-3-bromo-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 148)

[0535]



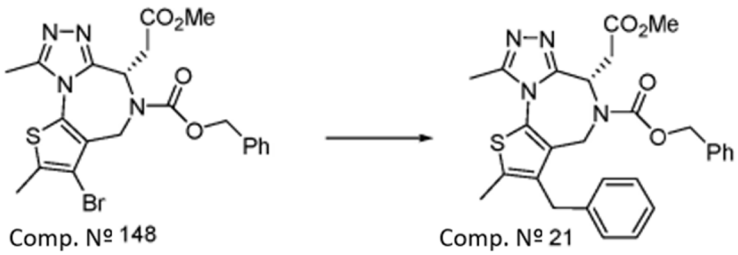
HYB-301 Comp. Nº 148

Paso 1: A una suspensión de P_4S_{10} (172 mg, 0,77 mmol) y Na_2CO_3 (81 mg, 0,77 mmol) en 1,2-DCE (10 ml) se añadió HYB-301 (180 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 h hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera antes de ser secada.
Paso 2: Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (4 ml). Se añadió $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (38 mg) y la reacción se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en $NaHCO_3$ saturado, y se extrajeron con DCM. La capa orgánica se separó y se secó antes de eliminarla.
Paso 3: El residuo se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió ortoacetato de trietilo (1,2 mmol, 0,21 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 1 h. Se eliminó el volátil para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 148 (20 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 - 7,27 (m, 5H), 5,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,05 (dd, *J* = 15,9, 6,7 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 14,8, 8,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

EJEMPLO 134-E

Síntesis de (S)-3-bencil-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,9-dimetil-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de bencilo (Comp. Nº 21)

[0536]

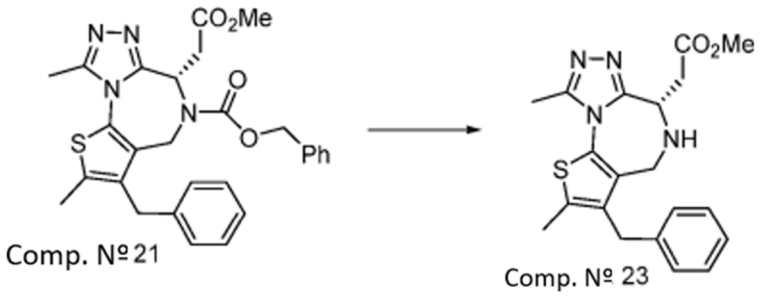


[0537] Un tubo de Shlenk se cargó con Comp. Nº 148 (20 mg, 0,04 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (16 mg, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (3,3 mg), dioxano (1 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para producir Comp. Nº 21 (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46-7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,10 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Hz, 1H), 5,94-5,06 (m, 2H), 4.02-3,92 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H).

EJEMPLO 135

Síntesis de (S)-2-(3-bencil-2,9-dimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato de metilo (Comp. Nº 23)

[0538]

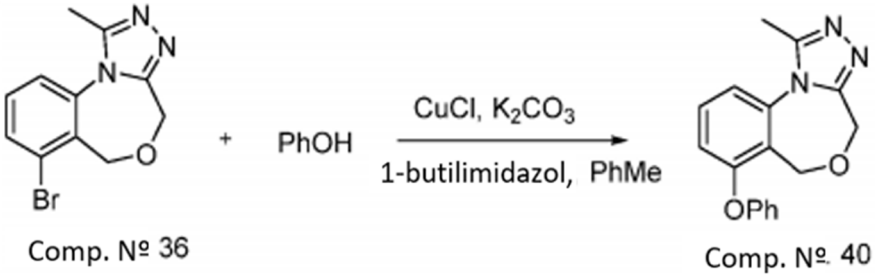


[0539] Comp. Nº 21 (7 mg) se disolvió en una mezcla de TFA-tioanisol (2 ml-0,2 ml) y se agitó a ta durante 24 h. Los volátiles se evaporaron para dar una mezcla cruda que se purificó mediante HPLC para dar HYB-312 (4 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

EJEMPLO 136

Síntesis de 1-metil-7-fenoxi-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 40)

[0540]

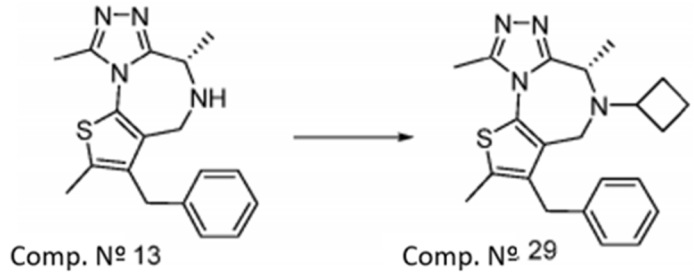


[0541] Comp. Nº 36 (28 mg), cloruro de cobre (1) (2 mg), carbonato de potasio (30 mg), PhOH (14 mg), 13 µl de 1-butilimidazol y 1 ml de tolueno se agregaron a un tubo de presión Ace bajo argón y se calentó a 120°C durante 16 h. Después de enfriar, se agregaron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un rotavapor. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 40 se aisló en 0,4 mg como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{17}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 294,1; Observado: 294,3.

EJEMPLO 137

Síntesis de (S)-3-bencil-5-ciclobutil-2,6,9-trimetil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4, 3-a][1,4]diazepina (Comp. Nº 29)

[0542]

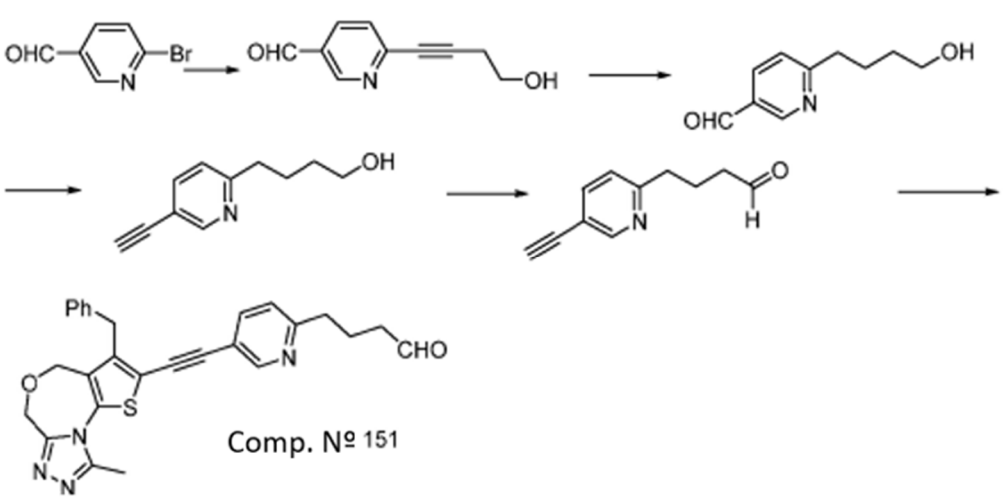


[0543] A una solución de Comp. Nº 13 (20 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadió ciclobutanona (10 mg). Después de agitar durante 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (51 mg) en una porción y la reacción se agitó durante 2 h antes de inactivarse con solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para dar Comp. Nº 29 (18 mg, 80%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,97 (t, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 15,4 Hz, 3H), 2,56 (d, *J* = 15,4 Hz, 3H), 2,32 (dt, *J* = 29,5, 10,2 Hz, 4H), 1,85 (dd, *J* = 20,0, 9,9 Hz, 1 H), 1,73 -1,65 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI-MS: 379,02.

EJEMPLO 138

Síntesis de 4-(5-((3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-il)butanal (Comp. Nº 151).

[0544]



Paso 1: CuI a un matraz se añadió (19 mg, 0,1 mmol), $Pd(Ph_3P)_2$ Cl_2 (70 mg, 0,1 mmol), 6-bromonicotinaldehído (1,86 g, 10 mmol) y but-3-in-1-ol (1,1 ml, 15 mmol), THF (25 ml) y Et_3N (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc) para proporcionar 6-(4-hidroxibut-1-in-1-il) nicotinaldehído (1,7 g, rendimiento del 99%).

Paso 2: A una solución de 6-(4-hidroxibut-1-in-1-il)nicotinaldehído (1,7 g, 10 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C al 10% (200 mg). La reacción se agitó bajo H_2 globo durante 4 h antes de ser filtrada. El disolvente orgánico se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc) para producir 6-(4-hidroxibutil)nicotinaldehído (927 mg, 52%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,02-2,63 (m, 4H), 1,93 -1,73 (m, 2H), 1,68 -1,52 (m, 2H).

Paso 3: A una solución de 6-(4-hidroxibutil)nicotinaldehído (627 mg, 3,5 mmol) y dimetilo (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato (807 mg, 4,2 mmol) en metanol (50 ml) se añadió K_2CO_3 (966 mg, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se trató con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se

separó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (Hexanos: EtOAc 2:1) para dar 4-(5-etinilpiridin-2-il)butan-1-ol (500 mg, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 1,80 (dt, *J* = 15,3, 7,5 Hz, 2H), 1,61 (dt, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 2H).

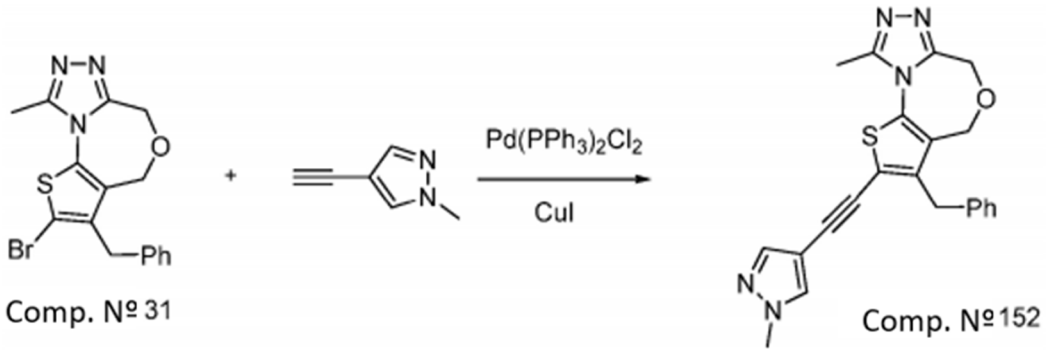
Paso 4: Se disolvió 4-(5-etinilpiridin-2-il)butan-1-ol (400 mg, 2,3 mmol) en DMSO (9 ml) y Et_3N (6 ml). A continuación se añadió complejo de SO_3·piridina (1,08 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h antes de inactivarse con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/Hexanos: 1:2) para producir 4-(5-etinilpiridin-2-il)butanal. (350 mg, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H).

Paso 5: A un tubo de Schlenk se le añadió CuI (9,5 mg), $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (35 mg), 4-(5-etinilpiridin-2-il)butanal (170 mg, 1 mmol) y L12 (180 mg, 0,5 mmol), THF (6 ml) y Et_3N (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 151 (231 mg, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (td, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 2H)), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H). ESI-MS: 468,92.

EJEMPLO 139

Síntesis de 3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 152)

[0545]

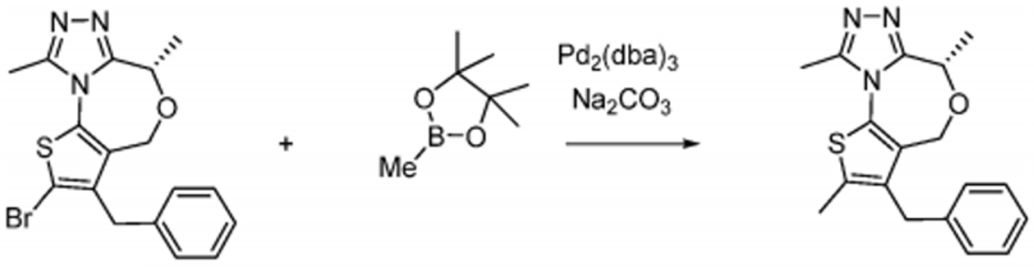


[0546] A un matraz de fondo redondo que contiene Comp. Nº 31 (25 mg), 4-etinil-1-metil-1H-pirazol (16 mg), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (13,5 mg) y CuI (7,3 mg), Et_3N (0,5 ml) y se añadió THF (1 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 10 h. La reacción se enfrió, se recogió con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa. Comp. Nº 152 se aisló (13 mg) como una sal de CF_3CO_2H. ESI-MS calculado para $C_{23}H_{19}N_4OS$ $[M+H]^+$ = 402,14; Observado: 402,1.

EJEMPLO 140

Síntesis de (S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina (Comp. Nº 154)

[0547]



Comp. Nº 119 Comp. Nº 154

[0548] En un tubo Shlenk se cargó con Comp. Nº 119 (50 mg), 2,4,4,5,5-pentametil-1,3,2-dioxaborolano (36 mg, 2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg), PCy_3 (8,5 mg), dioxano (2 ml) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 1,0 ml) bajo N_2. El tubo se selló y se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir Comp. Nº 154 (rendimiento del 30%). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33-7,10 (m, 5H), 4,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,7 Hz 3H). ESI: M+H 326,12.

EJEMPLO 141

Ensayos de polarización de fluorescencia competitivos (FP)

[0549] Estudios de unión competitiva de polarización de fluorescencia (FP) se llevaron a cabo usando un FAM marcado fluorescente de la sonda, *ver* Comp. Nº 350 de US 2014/0256706, para determinar las afinidades de unión de los compuestos representativos de la divulgación para las proteínas BRD4 BD1 y BRD4 BD2 recombinantes. *Consulte la* Tabla 2. Los valores de las constantes de disociación de equilibrio (K_d) de la sonda fluorescente para las proteínas BRD4 BD1 y BD2 se determinaron a partir de experimentos de saturación de proteínas controlando la polarización de fluorescencia total de mezclas compuestas con la sonda fluorescente a una concentración fija y proteínas con concentraciones crecientes hasta la saturación total. Se mezclaron diluciones en serie de las proteínas de prueba con la sonda fluorescente hasta un volumen final de 200 µl en el tampón de ensayo (tampón de fosfato 100 mM, pH=6,5, Triton X-100 al 0,01% (Sigma, 282103) que se añadió justo antes de los ensayos). La concentración final de la sonda fluorescente fue 1,5 nM para ambas proteínas. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave para asegurar el equilibrio. Los valores de FP en unidades de milipolarización (mP) se midieron utilizando el lector de placas Infinite M-1000 (Tecan US, Research Triangle Park, NC) en placas Microfluor 1 de 96 pocillos, negras, de fondo redondo (Thermo Scientific, Waltham, MA) en una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los valores de K_d de la sonda fluorescente, que se calcularon ajustando los aumentos sigmoidales de FP dependientes de la dosis en función de las concentraciones de proteína utilizando el software Graphpad Prism 6,0 (Graphpad Software, San Diego, CA), son de 5,5 y 3,0 nM a BDR4 BD1 y 2, respectivamente.

[0550] Los valores CI_{50} y K_i de compuestos se determinaron en un experimento de unión competitiva. *Véase* US 2014/0256706. Se añadieron mezclas de 10 µl de los compuestos probados en tampón de ensayo con etilenglicol al 40% y 190 µl de solución de complejo de sonda/proteína preincubados en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 6,5, Triton X-100 al 0,01%) en placas de ensayo que se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave. Las concentraciones finales de proteínas fueron 10 y 6 nM en ensayos para BRD4 BD1 y BD2, respectivamente. La concentración final de la sonda es 1,5 nM en ambos ensayos. En cada placa de ensayo se incluyeron controles negativos que contenían solo el complejo proteína/sonda (equivalente a 0% de inhibición) y controles positivos que contenían solo sondas libres (equivalente a 100% de inhibición). Los valores de FP se midieron como se describe anteriormente. Los valores CI_{50} se determinaron por ajuste de regresión no lineal de los de competencia curvas. En lugar de calcularse a partir de valores CI_{50} como se ha descrito antes. Los valores de Ki de los inhibidores competitivos también se obtuvieron directamente mediante ajuste de regresión no lineal, según los valores de Kd de la sonda a diferentes proteínas y las concentraciones de las proteínas y sondas en los ensayos competitivos (US 2014/0256706; Wang, FEBS Lett,360; 111 (1995); Zhang y col., Analytical Biochemistry, 331; 138 (2004)).

Tabla 2

Comp. Nº	CI_{50} (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
1	66880	
2	23161	
3	13335	
4	84,9, 63,4, 90,2	133, 164, 134
5	1369	1067

(Continuación)

Comp. Nº	CI_{50} (nM)	
	BRD4 BD1	**BRD4 BD2**
7	171, 311	1162, 1262
8	311	285
9	88,4	271
10	263	312
12	371	328, 379
13	1073, 1203	1206, 1352
14	85, 112	118, 145
15	531, 751	102, 111
16	229	326
17	1084	622
18	532	601
19	2428	3212
20	235, 340	636, 1212
21	23763	17688
22	6061	5921
23	2498	9006
24	491	492
25	942	1103
26	9596	4457
27	611	2615
28	772	749
29	1465	5862
30	1390	
31	209, 265, 352	
32	294	
33	74,6	
35	602	
36	> 10000	> 10000
37	14488	1457
38	1424, 1257	367
39	5451	1061
41	17957	16630
42	10315	5016
43	3525	328
44	4402	238
45	1546	1368
46	807	268
47	1197	303
48	454, 696	71,6, 137
49	2348, 1817	271, 175
50	425, 585	146, 247
51	256	207
52	> 10000	> 10000
53	244	
54	210	127
55	288	
56	134	
57	198	
58	289	
59	966	
60	1146	
70	> 10000	
71	864	
72	2073, 1979	
73	234,366	
74	1784	
75	923	

(Continuación)

Comp. Nº	CI_{50} (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
76	937	
77	13208	
78	1322	
79	18117	
80	532	
81	5419	
82	500	
83	150	
85	7,3, 8,1	48,3, 60,3
86	14,4	111
87	11,6	174
88	11,0	105
89	8,7	315
90	6514	
91	153	
92	211	
93	551	
94	1053	
95	1818	
96	48,8, 37,8	232
97	6712	
98	8999	
99	367	
100	208	
101	832	
102	222	
103	115, 70,4	213
104	313	
105	279	
106	283	
107	494	
108	5000	
109	99,6, 93,8	125, 120
110	634	2320
111	5,4, 10,5, 12,9	112, 142, 127
112	1373, 2615, 1764	3229, 3850, 3955
113	26,9, 40,0	146, 149
114	249	297
115	170	338
117	118	
147	48560	83706

[0551] Las afinidades de unión a BRD2 BD1 y BD2, BRD3 BD1 y BD2, y BRD4 BD1 y BD2 también se pueden determinar mediante un ensayo de unión sin marcaje utilizando el ensayo de unión de interferometría de biocapa (BLI) sin etiqueta OctetRED.

EJEMPLO 142

Inhibición del crecimiento celular

[0552] El efecto de los compuestos representativos de la divulgación sobre la viabilidad celular se determinó en un ensayo de proliferación de 4 días. *Véase* la Tabla 3. Las células se mantuvieron en el medio de cultivo apropiado con 10% FBS a 37°C y una atmósfera de 5% de CO_2. Todas las líneas celulares se utilizaron dentro de los tres meses posteriores a la descongelación de viales nuevos.

[0553] Las células se sembraron en 96 pocillos de fondo plano (Corning Costar, Corning, NY, cat nº 3595) o placas de cultivo de células blancas opacas (BD Falcon, Cat nº 353296) a una densidad de 3.000-10.000 células/pocillo en 75 µl de medio de cultivo. Los compuestos se diluyeron en serie en el medio apropiado y se agregaron 75 µl de los compuestos

diluidos a los pocillos apropiados de la placa celular. Después de la adición de compuestos, las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO_2 durante 4 días. La viabilidad celular se determinó usando el kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) para células de leucemia y WST (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio, sal monosódica) Cell Counting-8 Kit (Dojindo Molecular Technologies, Inc., Rockville, MD) para células adherentes de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[0554] Para el ensayo WST (células adherentes), se añadió WST-8 de reactivo a cada pocillo a una concentración final de 10% (v/v), y luego se incubaron las placas a 37°C durante 1-2 horas para el color desarrollo. La absorbancia se midió a 450 nm usando un lector de placas SPECTRAmax PLUS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las lecturas se normalizaron para las células tratadas con DMSO y se calculó la mitad de la concentración inhibitoria máxima (CI_{50}) mediante análisis de regresión no lineal (cuatro parámetros sigmoides con pendiente variable, ajuste de mínimos cuadrados y sin restricción) utilizando el software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

[0555] Para el ensayo CellTiter-Glo (células en suspensión), 100 µL de reactivo CellTiter-Glo® se añadió a cada pocillo, y después las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10-20 minutos. La señal luminiscente se midió usando un lector de microplacas multimodo Tecan Infinite M1000 (Tecan, Morrisville, NC). Las lecturas se normalizaron a los tratados con DMSO células y el CI_{50} se calculó mediante regresión no lineal (cuatro parámetros sigmoide equipados con pendiente variable, mínimos cuadrados en forma, y no de restricción) análisis utilizando el software GraphPad Prism 5. *Ver* US 2014/0256706.

Tabla 3

Comp. Nº	**Viabilidad celular (CI_{50}, µm)**	
	RS4-11	**MOLM-13**
4	1,7	0,8, 0,9
5	> 5	
6	4,5	> 5
7	4,2	2,8
8		2,5
9		1,0
10		3,4
12	4,7	4,0
14	2,4	1,9
15	2,7	2,0
16		2,8
18		4,3
20		1,3
24		3,4
27		> 5
28		4,7
31		1,4, 1,7
32		1,9
33		1,0
34		1,0
35		2,2
46		2,9
48		1,4
49		> 5
50		2,7
71		3,8
73		1,1
84	1,0	0,7
85	0,14, 0,12	0,16, 0,10
86	0,20	0,14
87	0,21	0,14
88	0,25	0,12
89	0,62	0,28
91	1,2	1,2
92	1,6	1,6
93	> 5	> 5
96	0,4, 0,34	0,3, 0,25
99	2,2	2,9

(Continuación)

Comp. Nº	Viabilidad celular (CI_{50}, µm)	
	RS4-11	MOLM-13
100	2,3	2,4
101	3,6	> 5
102	2,6	3,9
103	1,0, 0,95	1,1,0,67
106	1,5	2,6
109	1,0, 1,0	1,1,0,81
110	3,5	3,8
111	0,18,0,25	0,15, 0,38
113	0,24, 0,45	0,19, 0,67

EJEMPLO 143

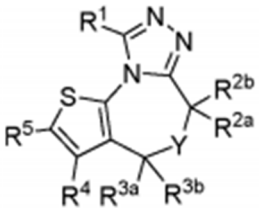
Estudios de eficacia *in vivo* usando el modelo de xenoinjerto MDA-MB-231 (cáncer de mama humano)

[0556] Para experimentos de eficacia *in vivo* para MDA-MB- 231, *ver* Fig. 1, 5 x 10^6 células tumorales con 50% de Matrigel fueron inyectadas subcutáneamente en el lado dorsal de ratones SCID de Charles River, un tumor por ratón. Cuando los tumores de xenoinjerto alcanzaron una media de 100-200 mm^3, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de 6-8 ratones. El control de vehículo (PEG200) o el compuesto experimental se administró por vía oral (po) una vez al día durante la dosis y la duración indicadas. Los tamaños de los tumores y los pesos de los animales se midieron 2-3 veces por semana. Los datos se representan como volúmenes tumorales medios. Volumen del tumor (mm^3) = (AxB^2)/2 donde A y B son la longitud y el ancho del tumor (en mm), respectivamente. Los análisis estadísticos se realizaron mediante ANOVA bidireccional y prueba t de dos colas no apareada, utilizando Prism (versión 6,1, GraphPad). P<0,05 se consideró estadísticamente significativo. También se midió el peso del animal. *Véase* la Fig. 2. Todos los experimentos con animales se realizaron según las directrices del Comité de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad de Michigan.

[0557] Habiendo ahora descrito completamente los métodos, compuestos y composiciones de materia proporcionados en este documento, se entenderá por los expertos en la técnica que la misma se puede realizar dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones, y otros parámetros sin afectar el alcance de los métodos, compuestos y composiciones proporcionados en este documento o cualquier realización de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



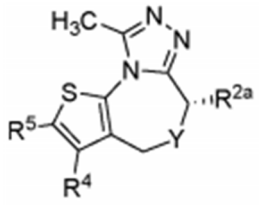
II,

o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma,
en donde:

R^1 es C_{1-4} alquilo;
R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo, o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros;
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;
R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos y C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituido y heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros; e
Y es -O-.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo, y R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula V:

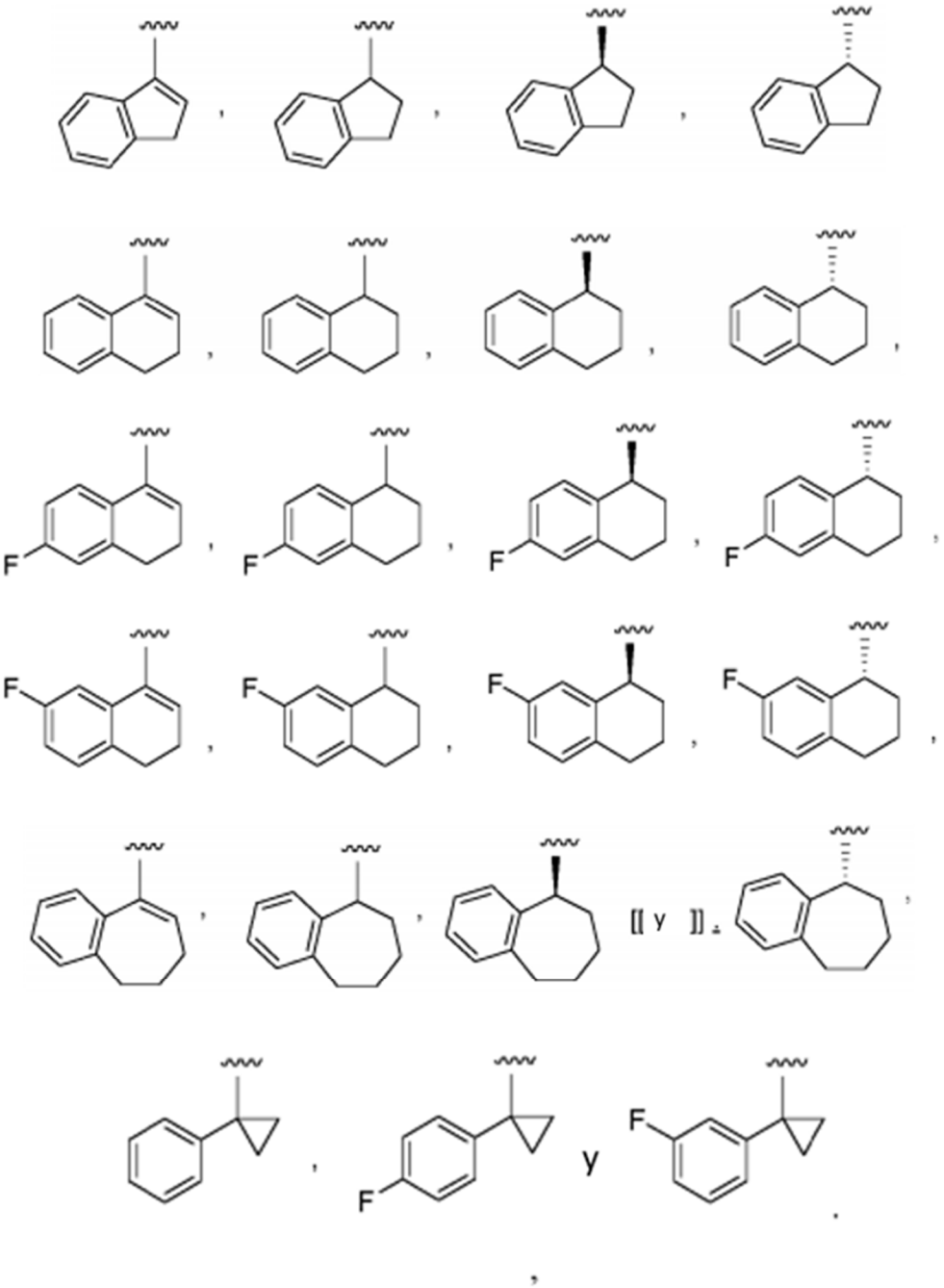


V,

o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^{2a} es C_{1-4} alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma

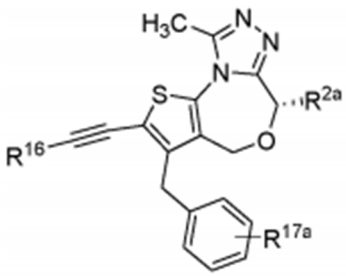
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 es C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^4 es alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula VIII:



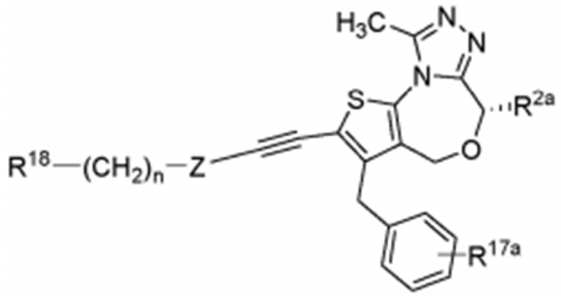
VIII,

o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, en donde R^{16} es heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula XI:



XI,

o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-3} alquilo;
Z es heteroarilenilo;
R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo;
R^{18} se selecciona del grupo constituido por -CHO, $-CO_2H$, -OH, y halo; y
n es 0, 1,2, 3, 4, 5, o 6.

10. compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, seleccionado del grupo que consiste en:

2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-(quinolin-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-N-fenil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina;
N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-amina;
3-(3-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(4-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(2-clorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-(1-feniletil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
5-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)piridina-2-amina;
3-bencil-2-etinil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bromo-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-N-fenil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-amina;
7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(feniltio)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;

1-metil-7-fenoxi-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-((λ1-oxidail) (fenil)-λ3-sulfanil)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(fenilsulfonil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(1-fenilvinil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(1H-inden-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(1-feniletil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(1-fenilciclopropil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)(fenil)metanona;
3-(1H-inden-3-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-9-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-9-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-7-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2',9'-dimetil-3'-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
8-cloro-1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
5-(1-metil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)piridin-2-amina;
7-bromo-8-cloro-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-8-cloro-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
5-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)piridin-2-amina;
7-bencil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
8-cloro-7-(3,4-dihidronaftalen-1-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2-(4-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
7-bencil-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-1-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-8-(furan-3-il)-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-1-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-1-metil-8-((trimetilsilil)etinil)-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
7-bencil-8-etinil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
4-(7-bencil-1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-8-il)but-3-in-1-ol;
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(piridin-4-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(piridin-3-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
5-((3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-ilo)etinil)piridin-2-amina;
3-bencil-9-metil-2-(morfolinometil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2-ciclopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(prop-1-en-2-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-ilo)but-3-in-1-ol;
3-bencil-9-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2-isopropil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
4-(3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)butano-1-ol;
3-(3-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-((2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-3-il)metil)benzonitrilo;
3-(2-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;

3-(4-fluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(3,5-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(3,4-difluorobencil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-((1H-indol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-((1H-pirrol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(terc-butoximetil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-carbonitrilo;
3-(4-fluorobencil)-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-4-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e]1,2,4]triazolo[3,4-c]1,4] oxazepin-2-il)but-3-in-1-ol;
(R)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
terc-butil 2-(3-bencil-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato;
1-(1-metil-4H,6H-benzo[e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-7-il)-1-feniletano-1,2-diol;
(S)-3-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-bencil-2-bromo-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-4-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-3-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-5-((3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-amina;
(S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-2-bromo-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-(4-fluorobencil)-6,9-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,9-dimetil-3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,3,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bromo-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2-(2,9-dimetil- 4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-ilo)acetato de terc-butilo;
2-(3-bromo-2,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-6-il)acetato de terc-butilo;
2'-bromo-9'-metil-4H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina];
2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina];
3'-bromo-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina];
3'-bencil-2',9'-dimetil-4'H-espiro[ciclopropano-1,6'-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina];
3-bromo-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-cloro-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2-bromo-3-(4-fluorobencil)-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-cloro-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
(S)-3-(3-bencil-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina-2-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina;
(S)-3-bencil-2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-6,9-dimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
3-bencil-9-metil-2-(piridin-2-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina; y
(S)-3-bencil-6,9-dimetil-2-(piridin-2-iletinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
4-(5-((3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepin-2-il)etinil)piridin-2-il)butanal;
3-bencil-9-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina;
2-((1H-pirazol-4-il)etinil)-3-bencil-9-metil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina; y
(S)-3-bencil-2,6,9-trimetil-4H,6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazepina.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, para su uso en el tratamiento del cáncer, un trastorno autoinmune crónico, una afección inflamatoria, un trastorno proliferativo, sepsis o una infección viral.

13. El compuesto para su uso de la reivindicación 12, en donde el uso es para tratar el cáncer.

14. El compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma lentigioso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia de tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, leucemia/linfoma de células T adultas, linfoma agresivo de células NK, leucemia relacionada con el SIDA, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células

grandes, cáncer de tiroides anaplásico, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, leucemia crónica de células B, leucemia, linfoma de células B, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de hueso, tumor de Brenner, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementeoma, sarcoma mieloide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma claro de células del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrioplásico, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándula endocrina, tumor sinusal endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto en fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de tiroides folicular, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de células gigantes del hueso, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebral, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia hematológica, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, carcinoma lobulillar invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma de línea media letal, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia leucocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor maligno de tritón, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor mediastínico de células germinales, carcinoma medular de mama, cáncer de tiroides medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor de Muller mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia del tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, melanoma, cáncer, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituicitoma, tumor de pituitario, adenoma pituitario, adenoma pituitario Linfoma linfoblástico T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de derrame primario, cáncer peritoneal preimario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, pseudomixoma periotonei, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma de transformación, cáncer de recto, sarcoma, Schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor del estroma gonadal del cordón sexual, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células pequeñas redondas azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, somatostatinoma, verrugas de hollín, tumor espinal, linfoma de zona marginal esplénica, células escamosas carcinoma, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, tecoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células de transición, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer de útero, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms.

15. Un kit que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma, e instrucciones para administrar el compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que tiene cáncer. un trastorno autoinmunitario crónico, una enfermedad inflamatoria, un trastorno proliferativo, sepsis o una infección viral.

Fig. 1

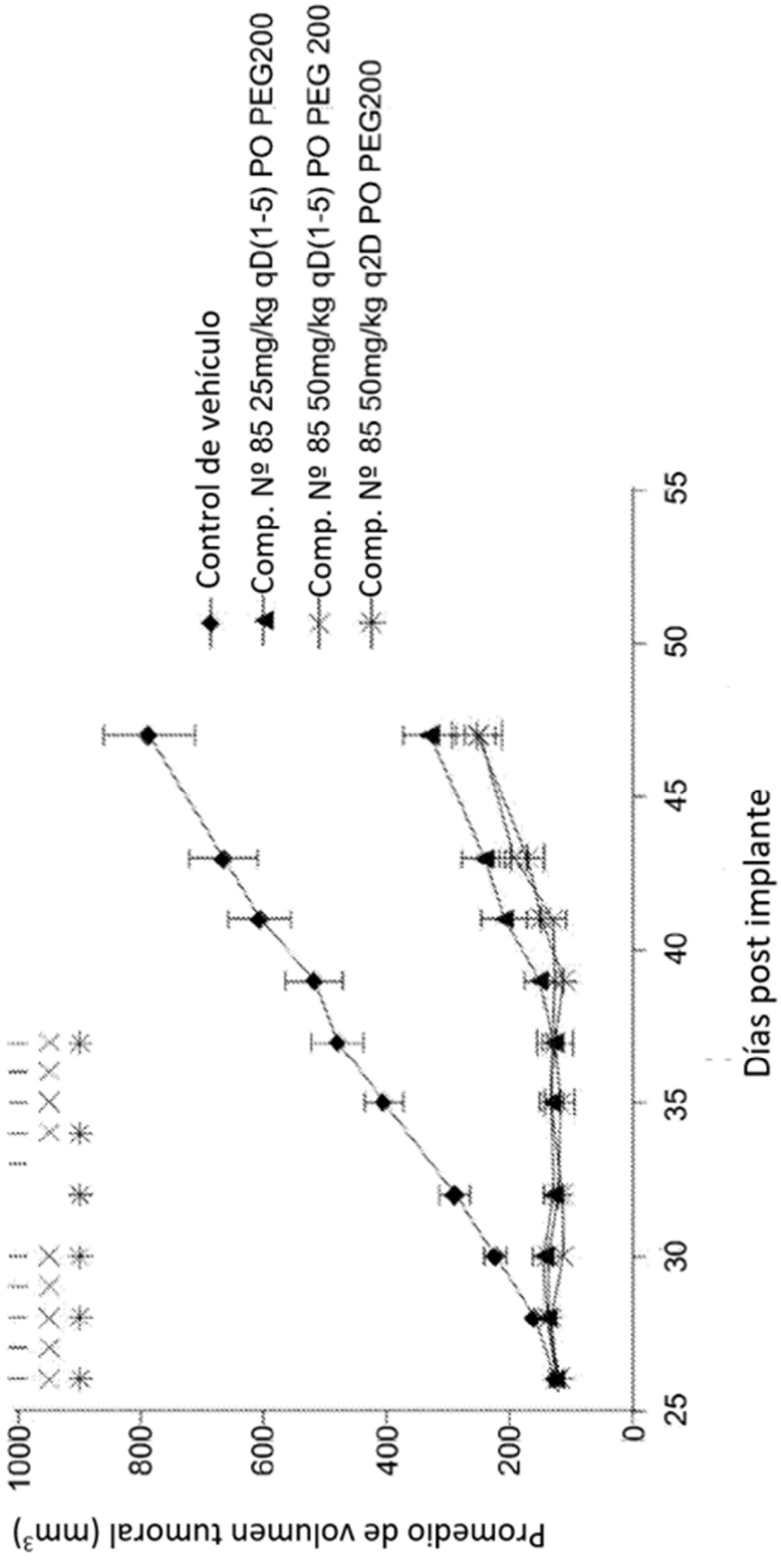
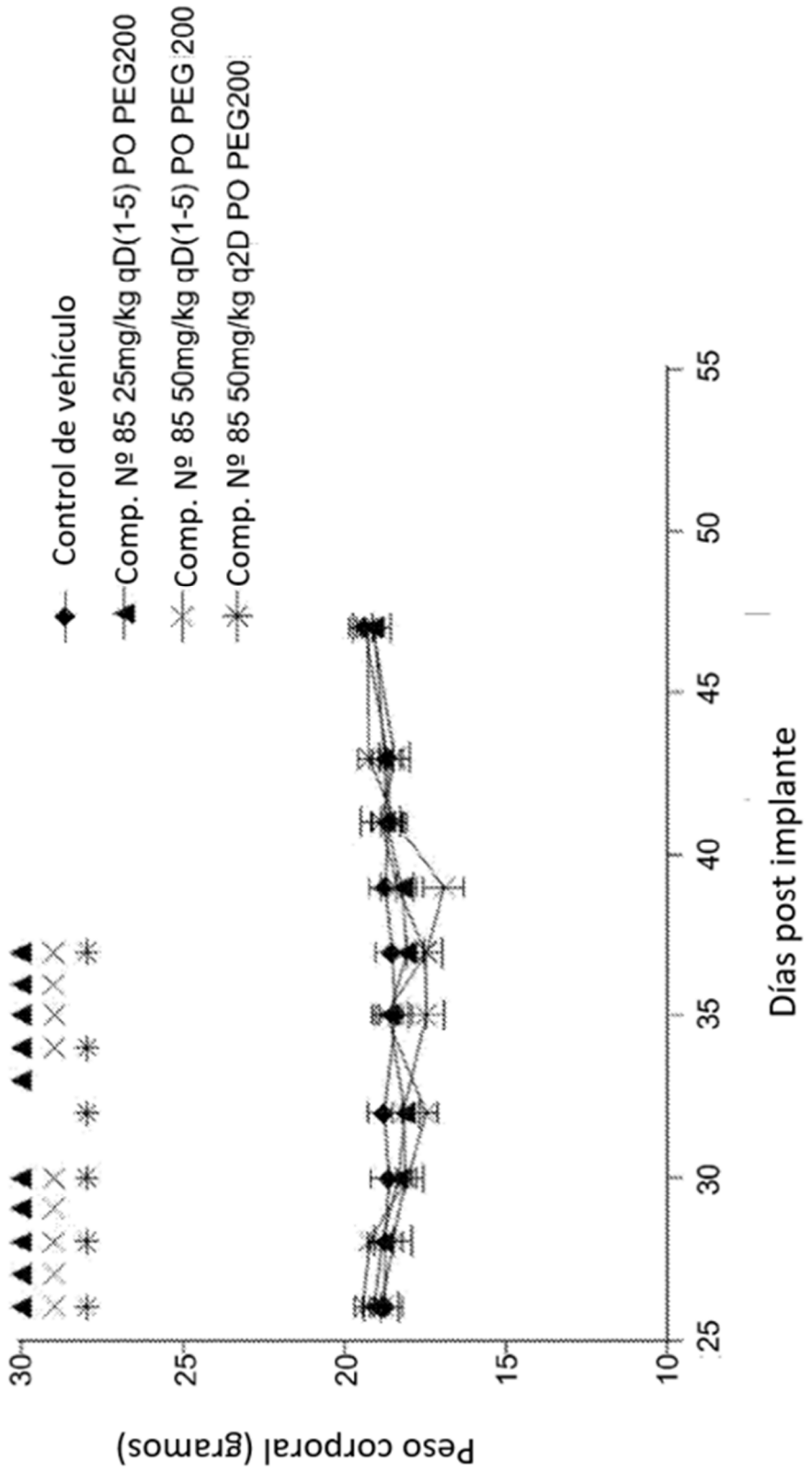

Control de vehículo
Comp. Nº 85 25mg/kg qD(1-5) PO PEG200
Comp. Nº 85 50mg/kg qD(1-5) PO PEG 200
Comp. Nº 85 50mg/kg q2D PO PEG200
Promedio de volumen tumoral (mm³)
1000
800
600
400
200
0
25
30
35
40
45
50
55
Días post implante

Fig. 2


Control de vehículo
Comp. Nº 85 25mg/kg qD(1-5) PO PEG200
Comp. Nº 85 50mg/kg qD(1-5) PO PEG 200
Comp. Nº 85 50mg/kg q2D PO PEG200
Peso corporal (gramos)
30
25
20
15
10
25
30
35
40
45
50
55
Días post implante