

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 020**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)	A61P 15/08	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 15/16	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)		
A61P 5/14	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 19/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2018** **PCT/JP2018/021040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018** **WO18221679**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2018** **E 18810097 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 3640253**

54 Título: **Derivado de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina**

30 Prioridad:

31.05.2017 JP 2017108401

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

25.03.2025

73 Titular/es:

AYUMI PHARMACEUTICAL CORPORATION
(100.00%)
4-12-15, Ginza, Chuo-ku
Tokyo 104-0061, JP

72 Inventor/es:

AONO, HIROYUKI;
SEKI, IWAO;
IMAMURA, MIWA;
TANAKA, TOMOMI;
SHIRAE, SATOSHI;
KAWASHIMA, KENJI;
YAMAZAKI, YUSUKE y
YAMAMOTO, MINORU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 009 020 T3

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

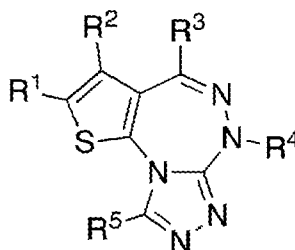
DESCRIPCIÓN

Derivado de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina novedosos de fórmula (I):

[Fórmula 1]



en donde R¹ a R⁵ son como se definen en la presente memoria descriptiva

o sales de los mismos. Los derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina de fórmula (I) o sales de los mismos de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento también denominados los presentes compuestos) tienen actividad inhibidora de BRD4 y, por lo tanto, son útiles como medicamentos, en particular, para la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con BRD4.

Antecedentes de la técnica

El bromodominio es un dominio proteico que se sabe que tiene las funciones de reconocer la lisina acetilada de la histona y controlar la estructura de la cromatina y la expresión génica mediante la recopilación de proteínas reguladoras. BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se conocen como proteínas de la familia BET (bromodominio y extraterminal) que tienen una secuencia de repetición del bromodominio y una secuencia terminal específica, y desempeñan un papel importante en diversos procesos intracelulares tales como la expresión génica relacionada con la inflamación, la división celular y la interacción virus/hospedador.

La bibliografía de patentes 1 describe que los derivados de 6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina inhiben la unión de la histona H4 acetilada a una familia de reguladores transcripcionales que contiene el bromodominio en tándem (BRD) que se ha conocido como una proteína BET (incluyendo BRD2, BRD3 y BRD4). La bibliografía de patentes 2 se refiere a inhibidores de la producción de citocinas. La bibliografía de patentes 3 se refiere a un inhibidor útil para la profilaxis o terapia de enfermedades causadas por una apoptosis excesiva. La bibliografía de patentes 4 se refiere a un remedio para la osteoporosis que contiene un compuesto de triazepina.

La bibliografía no relacionada con patentes 1 describe que un inhibidor de la proteína del bromodominio I-BET151 es útil para la artritis reumatoide. Las bibliografías no relacionadas con patentes 2-10 informan que un inhibidor de BRD4 JQ1 es útil para el lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, psoriasis, enfermedades proliferativas, fibrosis hepática, miocardiopatía hipertrófica, infecciones víricas, anticoncepción, enfermedad de Alzheimer y enfermedad quística del riñón. Las bibliografías no relacionadas con patentes 11 y 12 informan que un inhibidor de BET RVX-208 es útil para la diabetes de tipo II y la aterosclerosis. La bibliografía no relacionada con patentes 13 se refiere a inhibidores de BRD4 de benzotriazepina con potente actividad antiosteoclastogénica. La bibliografía no relacionada con patentes 14 se refiere a las benzodiazepinas y las benzotriazepinas como inhibidores de la interacción de proteínas que se dirigen a los bromodominios de la familia BET.

Documentos de la técnica anterior**Bibliografía de patentes**

Bibliografía de patente 1: WO2015/078928
Bibliografía de patente 2: WO 97/47622 A1
Bibliografía de patente 3: JP H11-228576 A
Bibliografía de patente 4: WO 96/16062 A1

Bibliografía no relacionada con patentes

Bibliografía no relacionada con patentes 1: Ann Rheum Dis. Febrero de 2016; 75(2): 422-9.
 Bibliografía no relacionada con patentes 2: Int Immunopharmacol. Diciembre de 2015; 29(2): 314-9.
 Bibliografía no relacionada con patentes 3: Pharmacol Res. Septiembre de 2015; 99: 248-57.
 Bibliografía no relacionada con patentes 4: Nature 468, 7327
 5 Bibliografía no relacionada con patentes 5: Proc Natl Acad Sci U S A. 22 de diciembre de 2015; 112(51): 15713-8.
 Bibliografía no relacionada con patentes 6: J Mol Cell Cardiol. Octubre de 2013; 63: 175-9.
 Bibliografía no relacionada con patentes 7: Nucleic Acids Res. 7 de enero de 2013; 41 (1): 277-87.
 Bibliografía no relacionada con patentes 8: Cell. 17 de agosto de 2012; 150(4): 673-684.
 Bibliografía no relacionada con patentes 9: Curr Alzheimer Res. 2016; 13(9): 985-95.
 10 Bibliografía no relacionada con patentes 10: Hum Mol Genet. 15 de julio de 2015; 24(14): 3982-3993.
 Bibliografía no relacionada con patentes 11: Atherosclerosis. Septiembre de 2014; 236(1)
 Bibliografía no relacionada con patentes 12: Metabolism. Junio de 2016; 65(6): 904-14.
 Bibliografía no relacionada con patentes 13: Chem Biol Drug Des. 29 de diciembre 2016; 90(1): 97-111
 Bibliografía no relacionada con patentes 14: Bioorg Med Chem. 15 de marzo de 2012; 20(6): 1878-1886

Sumario de la invención

Problema técnico

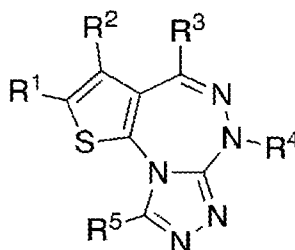
Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina novedosos o sales de los mismos.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado un estudio sintético de derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina o sales de los mismos, y han logrado producir nuevos compuestos. Además, como resultado de la investigación de la acción farmacológica de los compuestos, se ha encontrado que los derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina o sales de los mismos tienen actividad inhibidora de BRD4 y son útiles como medicamentos, con lo que se completa la presente invención.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):

[Fórmula 2]



en donde

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b, -OC(O)-R^a, -NR^bC(O)-R^a, -C(O)-OR^a y -C(O)-NR^bR^a;
 R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir;
 R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ o hidroxi-alcoxi C₁₋₆;
 R^a es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y
 R^b es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆

o sales de los mismos (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "el presente compuesto"), al uso de los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con BRD4, y a métodos de profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas con BRD4 que comprenden administrar los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. La presente invención también se refiere a medicamentos que comprenden los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos.

Efectos de las invenciones

La presente invención puede proporcionar novedosos

derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina o sales de los mismos. Los presentes compuestos tienen actividad inhibidora de BRD4 y son útiles como medicamentos, en particular, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4, es decir, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, miocardiopatía, enfermedades infecciosas víricas, enfermedades neurodegenerativas o para la anticoncepción.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe en detalle a continuación en el presente documento.

En la presente invención, "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente invención, "hidroxi" indica un grupo -OH.

En la presente invención, "amino" indica un grupo -NH₂.

En la presente invención, "ciano" indica un grupo -CN.

En la presente invención, "nitro" indica un grupo -NO₂.

En la presente invención, "alquilo inferior" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, en particular, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isopentilo.

En la presente invención, "cicloalquilo inferior" indica un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

En la presente invención, "arilo" indica un residuo en donde se elimina un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo aromático monocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, o un hidrocarburo aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo.

En la presente invención, "heteroarilo" indica un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los ejemplos específicos incluyen piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tienilo.

En la presente invención, el heteroátomo N en el grupo heteroarilo puede oxidarse en N⁺-(O⁻).

En la presente invención, "alcoxi inferior" indica un grupo en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo está sustituido por un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, isopentoxi.

En la presente invención, la expresión "hidroxi-alquilo inferior" significa un grupo en donde el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, y al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxi.

En la presente invención, la expresión "halo-alquilo inferior" significa un grupo en donde el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, y al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno.

En la presente invención, la expresión "hidroxi-alcoxi inferior" significa un grupo en donde el alcoxi inferior es como se ha definido anteriormente, y al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxi.

En la presente invención, la expresión "halo-alcoxi inferior" significa un grupo en donde el alcoxi inferior es como se ha definido anteriormente, y al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno.

En la presente invención, la "sal" no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable. La "sal" incluye, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico o un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico. En la presente invención, la sal del presente compuesto es preferentemente una sal del presente compuesto con ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido maleico, y más preferentemente una sal del presente compuesto con ácido clorhídrico.

En la presente invención, cuando existe un isómero geométrico y/o un isómero óptico en el presente compuesto, estos isómeros también se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, cuando existe tautomería protónica en el presente compuesto, estos tautómeros (ceto, enol) también se incluyen en la presente invención.

- 5 En la presente invención, cuando existe un hidrato y/o un solvato en el presente compuesto, estos hidratos y/o solvatos también se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, cuando existe un polimorfo cristalino y/o un grupo polimorfo cristalino (sistema polimorfo cristalino) en el presente compuesto, estos polimorfos cristalinos y/o grupos polimorfos cristalinos (sistema polimorfo cristalino) también se incluyen en la presente invención. Aquí, el grupo polimorfo cristalino (sistema polimorfo cristalino) se refiere a una forma cristalina y/o a la totalidad de la misma en cada etapa cuando la forma del cristal cambia de forma variada dependiendo de las condiciones y/o estados (por otro lado, también se incluye en dichos estados un estado formulado), tales como producción, cristalización, almacenamiento, de estos cristales. En la presente invención, el polimorfo cristalino y/o el grupo polimorfo cristalino del presente compuesto, por ejemplo, es preferiblemente, un cristal de una sal del presente compuesto con ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido maleico, y más preferentemente un cristal de una sal del presente compuesto con ácido clorhídrico.

En la presente invención, la presente invención también abarca profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a compuestos que tienen un grupo que se puede convertir, por ejemplo, en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi por solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que puede formar un profármaco incluyen, por ejemplo, los grupos descritos en Progress in Medicine, Vol. 5, págs. 2157-2161, 1995 y "Development of pharmaceuticals" (Hirokawa-Shoten Ltd., 1990), Vol. 7, Molecular Design 163-198.

En la presente invención, el compuesto presente en sí mismo puede ser un profármaco.

En la presente invención, la "composición farmacéutica" significa una composición que se puede usar como medicamento. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener el presente compuesto o una sal del mismo y aditivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un agente de recubrimiento, un estabilizante, un corrector (por ejemplo, un edulcorante, un acidificante, un agente saporífero), un agente isotonzante, un agente tamponante, un tensioactivo, un estabilizante, un conservante, un agente de ajuste del pH, un analgésico), que se pueden usar y preparar en una cantidad necesaria, cuando sea necesario.

En la presente invención, "inhibidor de BRD4" se refiere a un compuesto que tiene una acción inhibidora sobre la unión de BRD4 a la histona mediante la unión de BRD4.

En la presente invención, las enfermedades asociadas con BRD4 no están particularmente limitadas siempre que puedan ser profilácticas y/o tratadas con un inhibidor de BRD4.

En la presente invención, los ejemplos de la "enfermedad asociada con BRD4" incluyen, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, miocardiopatía, enfermedades infecciosas víricas, enfermedades neurodegenerativas.

En la presente invención, las enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, septicemia, uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular senil, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, neuromielitis óptica, enfermedad de Behcet, enfermedad de Castleman, aterosclerosis, gota aguda, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Hashimoto, nefritis lúpica, nefritis glomerular, miositis múltiple, dermatitis múltiple, esclerodermia, dermatitis atópica, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, hipertensión pulmonar arterial, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo agudo de órganos trasplantados, diabetes de tipo I, sarcoidosis, enfermedad de Addison, encefalitis, vasculitis, hipofisitis, tiroiditis, asma, neumonía, hepatitis, miocarditis, pericarditis, esteatohepatitis no alcohólica.

En la presente invención, las enfermedades proliferativas pueden incluir, por ejemplo, cáncer, en particular cáncer de células renales, glioblastoma, rhabdomyosarcoma, melanoma maligno, cáncer epidermoide, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer ductal pancreático, adenocarcinoma de mama, cáncer de mama, carcinoma ductal de mama, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, carcinoma de células escamosas, leucemia linfática aguda, cáncer colorrectal, meduloblastoma, adenocarcinoma de colon, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de células transicionales, leucemia, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma mielógeno, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de ovario, teratoma de ovario, papiloma de vejiga, ganglioneuroblastoma, linfoma inmunoblástico macrocítico, linfoma linfoblástico T, cáncer de tiroides, astrocitoma, glioblastoma multiforme, cáncer epitelial, cáncer de línea media NUT, cáncer de hígado y carcinoma hepatocelular, preferentemente cáncer de células renales, cáncer

de células renales, rhabdomioma, cáncer de pulmón, cáncer ductal pancreático, cáncer de mama, carcinoma ductal de mama, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, carcinoma de células escamosas, leucemia linfática aguda, cáncer colorrectal, meduloblastoma, adenocarcinoma de colon, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de células transicionales, leucemia, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma mielógeno, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, teratoma de ovario, linfoma inmunoblástico macrocítico, linfoma linfoblástico T, cáncer de tiroides, cáncer epitelial y cáncer de línea media NUT, más preferentemente cáncer de células renales, cáncer ductal pancreático, carcinoma ductal de mama, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, leucemia linfática aguda, cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide crónica, cáncer de ovario, teratoma de ovario, linfoma inmunoblástico macrocítico, linfoma linfoblástico T, cáncer de tiroides, cáncer epitelial y cáncer de línea media NUT, y aún más preferentemente carcinoma ductal de mama, leucemia linfática aguda, leucemia, leucemia mieloide crónica, teratoma de ovario, linfoma inmunoblástico macrocítico, linfoma linfoblástico de células T y cáncer de línea media NUT.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de riñón, en particular cáncer de células renales.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de páncreas, en particular cáncer ductal pancreático.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de hígado, en particular carcinoma hepatocelular.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de colon, cáncer colorrectal y adenocarcinoma de colon, en particular cáncer colorrectal.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de mama, adenocarcinoma de mama y carcinoma ductal de mama, en particular carcinoma ductal de mama.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario y teratoma de ovario, en particular teratoma de ovario.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de próstata y papiloma de vejiga.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, rhabdomioma y osteosarcoma mielógeno.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer epitelial, cáncer epidermoide, carcinoma de células escamosas, cáncer de células transicionales, melanoma maligno, en particular cáncer epitelial.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, ganglioneuroblastoma, glioblastoma, glioblastoma multiforme, astrocitoma y meduloblastoma.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, leucemia, leucemia linfática aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma inmunoblástico macrocítico y linfoma linfoblástico T.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de tiroides.

En la presente invención, el cáncer es, por ejemplo, cáncer de línea media NUT.

En la presente invención, las enfermedades metabólicas incluyen, por ejemplo, aterosclerosis, hiperlipidemia, obesidad, esteatosis hepática, osteoporosis, diabetes de tipo II, amiloidosis, gota y pseudogota.

En la presente invención, las enfermedades fibróticas incluyen, por ejemplo, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis quística, formación de cicatrices, fibrosis miocárdica y estenosis postoperatoria.

En la presente invención, la miocardiopatía incluye, por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía diabética, sarcoidosis cardíaca, amiloidosis cardíaca y miocardiopatía isquémica.

En la presente invención, las infecciones víricas incluyen, por ejemplo, enfermedades infecciosas con el virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C.

En la presente invención, la anticoncepción incluye, por ejemplo, la anticoncepción en varones.

En la presente invención, las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y glaucoma.

En la presente invención, la enfermedad quística del riñón incluye, por ejemplo, quistes renales congénitos, quistes renales adquiridos, quistes renales simples, quistes pararenales y quistes renales multilobulares.

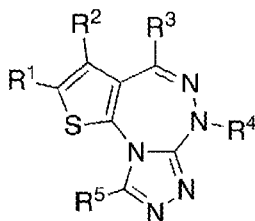
En la presente invención, "agente terapéutico" se refiere a un agente usado para el tratamiento de enfermedades.

5 Además, "agente de profilaxis" en la presente invención se refiere a un agente usado para la profilaxis de enfermedades.

(A) Como una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluye un compuesto o una sal del mismo en donde cada grupo es como se describe a continuación.

10 En la fórmula (I):

[Fórmula 3]



un compuesto en donde

- 15 (a1) R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 (a2) R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 (a3) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes
 20 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b, -OC(O)-R^a, -NR^bC(O)-R^a, -C(O)-OR^a y -C(O)-NR^bR^a;
 (a4) R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir;
 (a5) R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ o hidroxi-alcoxi C₁₋₆;
 (a6) R^a es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆, y
 25 (a7) R^b es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆,
 o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (a1) a (a7) mencionados anteriormente.

(B) Como una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluye un compuesto o una sal del mismo en donde cada grupo es como se describe a continuación.

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, un compuesto en donde

- 35 (b1) R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆; y/o
 (b2) R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆; y/o
 (b3) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b, -OC(O)-R^a, -NR^bC(O)-R^a, -C(O)-OR^a y -C(O)-NR^bR^a;
 y/o
 (b4) R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir; y/o
 40 (b5) R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ o hidroxi-alcoxi C₁₋₆; y/o
 (b6) R^a es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y/o
 (b7) R^b es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆,
 o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (b1) a (b7) mencionados anteriormente.

(C) Como una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluye un compuesto o una sal del mismo en donde cada grupo es como se describe a continuación.

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, un compuesto en donde

- 50 (c1) R¹ es H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆; y/o
 (c2) R² es H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆; y/o
 (c3) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
 halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b y -NR^bC(O)-R^a; y/o
 55 (c4) R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir; y/o
 (c5) R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆; y/o

(c6) R^a es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y/o

(c7) R^b es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆

o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (c1) a (c7) mencionados anteriormente.

5

(D) Como una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluye un compuesto o una sal del mismo en donde cada grupo es como se describe a continuación.

En la fórmula (I) mencionada anteriormente, un compuesto en donde

10 (d1) R¹ es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y/o

(d2) R² es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y/o

(d3) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -NR^bC(O)-R^a;

y/o

15 (d4) R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir; y/o

(d5) R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxil-alquilo C₁₋₆; y/o (d6) R^a es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y/o

(d7) R^b es H

20 o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (d1) a (d7) mencionados anteriormente (preferentemente no es

4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina y

4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina).

25

(E) Como una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, un compuesto en donde

(e-1) R¹ es H, y R² es H,

30 (e-2) R¹ es H, y R² es alquilo C₁₋₆,

(e-3) R¹ es alquilo C₁₋₆, y R² es H,

(e-4) R¹ es H, y R² es hidroxil-alquilo C₁₋₆, o

(e-5) R¹ es hidroxil-alquilo C₁₋₆, y R² es H,

35 o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (e1) a (e5) mencionados anteriormente.

(F) Como una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, un compuesto en donde

40 (f-1) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, amino, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b, -OC(O)-R^a, -NR^bC(O)-R^a, -C(O)-OR^a y -C(O)-NR^bR^a,

(f-2) R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, amino, dimetilamino, acetilamino, nitro, ciano, carboxi, metoxycarbonilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆,

45 (f-3) R³ es 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-aminofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-acetilaminofenilo, o (f-4) R³ es 4-aminofenilo o 4-acetilaminofenilo,

o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (f-1) a (f-4) mencionados anteriormente.

50

(G) Como una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, un compuesto en donde

(g-2) R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆, o,

55 (g-4) R⁴ es piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo o piridin-4-ilmetilo,

o una sal del mismo, es decir, en el compuesto de fórmula (I), un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (g-2) y (g-4) mencionados anteriormente.

60 (H) Como una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, se excluyen compuestos en donde R³ es 3-clorofenilo, 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo, y R⁴ es piridil-3-ilmetilo sin sustituir o piridil-4-ilmetilo sin sustituir, o sales de los mismos.

65

(J) Como una realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, los compuestos

seleccionados de:

4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 1-óxido de 4-((4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina
 1-óxido de 3-((4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina
 4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 1-óxido de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina y
 1-óxido de 4-((4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina

se excluyen.

Una realización de la presente invención es, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que consiste en cada combinación de los puntos (A) a (J) mencionados anteriormente.

Como una realización de la presente invención, se ilustran los siguientes compuestos o sales de los mismos:

4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 2,3,9-trimetil-4-(4-nitrofenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 4-(3-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(3-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina
 N-(4-(9-(hidroximetil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 N-(4-(2-(hidroximetil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 N-(4-(3-(hidroximetil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 (4-(4-aminofenil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-9-il)metanol
 (4-(4-aminofenil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-2-il)metanol
 (4-(4-aminofenil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-3-il)metanol
 2-(4-(4-aminofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-3-il)etanol-1-ol y
 N-(4-(3-(2-hidroxietil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida.

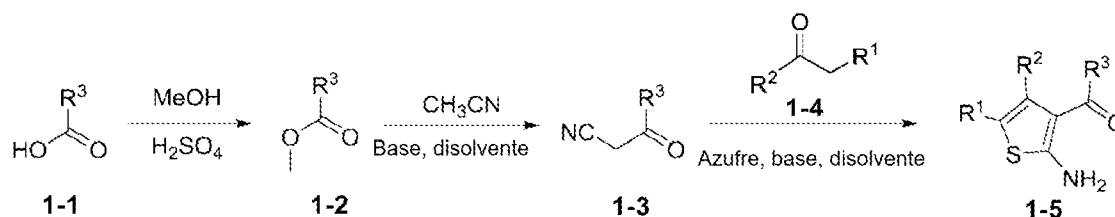
Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

Las preparaciones de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden realizar mediante las rutas sintéticas continuas o convergentes. La síntesis de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se muestra en los siguientes Esquemas. Los métodos necesarios para la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden producir mediante los siguientes métodos, mediante los métodos de los Ejemplos o mediante métodos análogos a los mismos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales (Etapas) son conocidas por el experto en la técnica. El orden de la reacción no se limita al representado en los Esquemas, y se determina por los materiales de partida y sus respectivas reactividades. El orden de la etapa de reacción (Etapas) se puede cambiar libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos que se dan a continuación, mediante los métodos de los Ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica. Los Ejemplos 1 a 4, 6 a 60, 64 a 69, 72, 76 a 91 y 97 a 104 no son según la invención.

Esquema 1

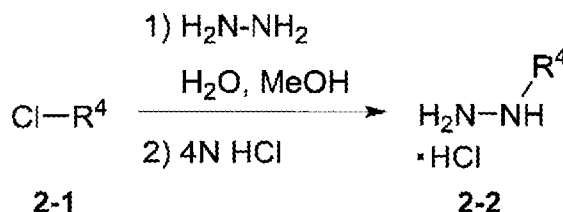
[Fórmula 4]



Un compuesto de fórmula 1-2 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 1-1 y ácido sulfúrico en metanol. Un compuesto de fórmula 1-3 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 1-2, CH₃CN y una base en un disolvente. Un compuesto de fórmula 1-5 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 1-3, un compuesto de fórmula 1-4, azufre y una base en un disolvente. En la fórmula 1-1 a 1-5, R¹ a R³ son como se han definido anteriormente.

Esquema 2

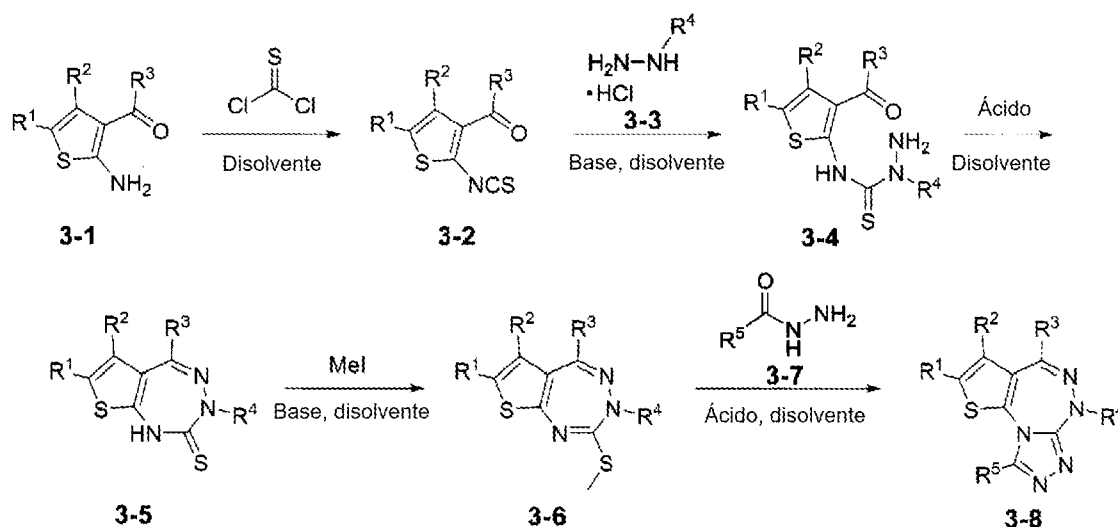
[Fórmula 5]



Un compuesto de fórmula 2-2 se puede obtener usando una solución hidratada de hidrazina, un compuesto de fórmula 2-1 y ácido clorhídrico en metanol. En la fórmula 2-1 y 2-2, R⁴ es como se ha definido anteriormente.

Esquema 3

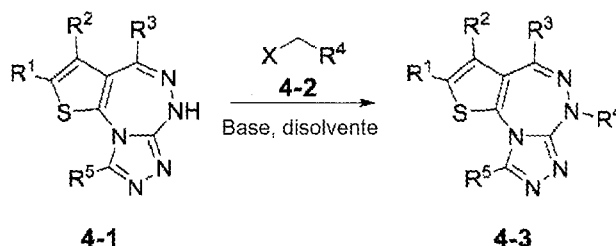
[Fórmula 6]



Un compuesto de fórmula 3-2 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 3-1 (el compuesto de fórmula 1-5 mencionado anteriormente) y CSCl₂ en un disolvente. Un compuesto de fórmula 3-4 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 3-2, un compuesto de fórmula 3-3 (el compuesto de fórmula 2-2 mencionado anteriormente) y una base en un disolvente. Un compuesto de fórmula 3-5 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 3-4 y un ácido en un disolvente. Un compuesto de fórmula 3-6 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 3-5, yoduro de metilo y una base. Un compuesto de fórmula 3-8 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 3-6 y un compuesto de fórmula 3-7 en un disolvente. En la fórmula 3-1 a 3-8, R¹ a R⁵ son como se han definido

anteriormente.

Esquema 4
[Fórmula 7]



- 5 Un compuesto de fórmula 4-3 se puede obtener usando un compuesto de fórmula 4-1, un compuesto de fórmula 4-2 y una base en un disolvente. En la fórmula 4-1 a 4-3, R¹ a R⁵ son como se han definido anteriormente.

Los presentes compuestos producidos por las rutas sintéticas mencionadas anteriormente también pueden estar, usando técnicas generalmente usadas, en forma de la sal, hidrato o solvato mencionados anteriormente.

Con el fin de averiguar la utilidad de los presentes compuestos como medicamentos, se realizaron las siguientes pruebas farmacológicas. También se realizaron los mismos ensayos usando los compuestos conocidos en la bibliografía, y se compararon con los resultados de las pruebas de los presentes compuestos; por lo que se confirma que los presentes compuestos son particularmente útiles como medicamentos.

Para evaluar la actividad inhibidora de BRD4 de los presentes compuestos, se realizó un ensayo de unión de BRD4-H4KAc4 mediante un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada. Los presentes compuestos mostraron actividad de unión de BRD4.

Dado que los presentes compuestos tienen una acción inhibidora de BRD4, son particularmente útiles como inhibidores de BRD4, y útiles para enfermedades en las que los inhibidores de BRD4 deben ser eficaces, en particular, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, miocardiopatía, enfermedades infecciosas víricas y enfermedades neurodegenerativas, o para la anticoncepción.

Una realización de la presente invención incluye un agente profiláctico y/o terapéutico que comprende el uno o más presentes compuestos, para enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4.

Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el uno o más presentes compuestos, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4.

Una realización de la presente invención incluye el uno o más presentes compuestos para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4.

Una realización de la presente invención incluye el uso del uno o más presentes compuestos para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4.

Una realización de la presente invención incluye un método de profilaxis y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de BRD4 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más presentes compuestos a un sujeto que lo necesite.

El presente compuesto se puede administrar por vía oral o parenteral. Las formas de administración incluyen, por ejemplo, administración oral, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarticular, administración intranasal, administración por inhalación, administración transdérmica. Se prefiere una forma de administración parenteral que incluye, por ejemplo, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarticular, administración intranasal, administración por inhalación, administración transdérmica.

Las formas farmacéuticas de los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, agentes entéricos, inyecciones, colirios, supositorios, preparaciones transdérmicas, ungüentos, aerosoles (incluidos inhalantes), y estos se pueden formular usando técnicas de uso general.

Por ejemplo, las preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos se pueden preparar usando, dependiendo de la necesidad, por ejemplo, un excipiente, tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, un lubricante, tal como ácido

esteárico, estearato de magnesio, talco, un aglutinante, tal como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, un disgregante, tal como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución, citrato de calcio, un agente de recubrimiento, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, resina de silicona, un estabilizante, tal como paraoxibenzoato de etilo, alcohol bencílico, un corrector, tal como edulcorante, acidificante, agente saporífero, en una cantidad necesaria.

Los agentes parenterales, tales como inyecciones, se pueden preparar usando, dependiendo de la necesidad, por ejemplo, un agente isotonzante tal como cloruro de sodio, glicerina conc., propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de potasio, sorbitol, manitol, un agente tamponante, tal como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, acetato de sodio, ácido cítrico, ácido acético glacial, trometamol, un tensioactivo, tal como polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino 60 hidrogenado de polioxietileno, un estabilizante, tal como citrato de sodio, edetato de sodio, un conservante, tal como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de benzotonio, éster de ácido paraoxibenzoico, benzoato de sodio, clorobutanol, un agente de ajuste de pH, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, un analgésico tal como alcohol bencílico, en una cantidad necesaria.

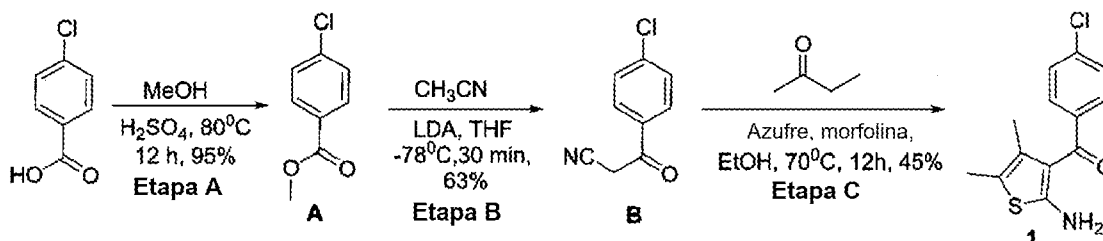
Una dosis de administración del presente compuesto se puede seleccionar y usar apropiadamente dependiendo, por ejemplo, de los síntomas, la edad, la forma farmacéutica. Por ejemplo, una preparación oral se puede administrar generalmente en una dosis de 0,01 a 1.000 mg al día, preferentemente de 1 a 100 mg al día, en una sola dosis o en varias dosis.

A continuación, se muestran ejemplos de producción, pruebas farmacológicas y ejemplos de preparación de los presentes compuestos. Estos se proporcionan para comprender mejor la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención.

[Ejemplos de producción]

Síntesis del intermedio 1

[Fórmula 8]



Etapa A: Síntesis de 4-clorobenzoato de metilo (Compuesto A)

A una solución agitada de un compuesto 1 (1,25 kg, 8,012 mmol) en metanol (12 l) se le añadió ácido sulfúrico conc. (700 ml, 1,314 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (4 veces). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto en bruto, para obtener el Compuesto A (1,3 kg, 95,58 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,94 (s, 3H); LCMS: 171,1 (M+1).

Etapa B: Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (Compuesto B)

A una solución agitada de CH₃CN seco (14,5 g, 35 mmol) y tetrahidrofurano seco (300 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (220 ml, 441 mmol, solución 2 M, en tetrahidrofurano) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota el Compuesto A (50 g, 29,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con una solución de cloruro de amonio. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, éter y pentano y se secó para obtener el Compuesto B (0,7 g, 63,1 %). El mismo lote se repitió con las escalas de 50 g x 20.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 4,02 (s, 2H); LCMS: 180,1 (M+1).

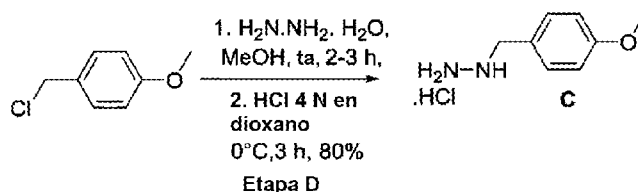
Etapa C: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

A una solución agitada del Compuesto B (50 g, 280 mmol) en etanol (300 ml) se le añadieron azufre (8,9 g, 280 mmol), morfolina (24,3 g, 280 mmol) y butan-2-ona (20 g, 280 mmol), y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 veces). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con IPA y n-pentano para purificar el mismo para obtener el Compuesto 1 puro. El compuesto en bruto restante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice de malla 100-200 usando acetato de etilo al 20 %-hexano para obtener el Compuesto 1 (0,51 g, 45,9 %). El mismo lote se repitió con las escalas de 100 g y 600 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (d, 2H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,4-7,38 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS: 266,05 (M+1).

Síntesis del Intermedio C

[Fórmula 9]



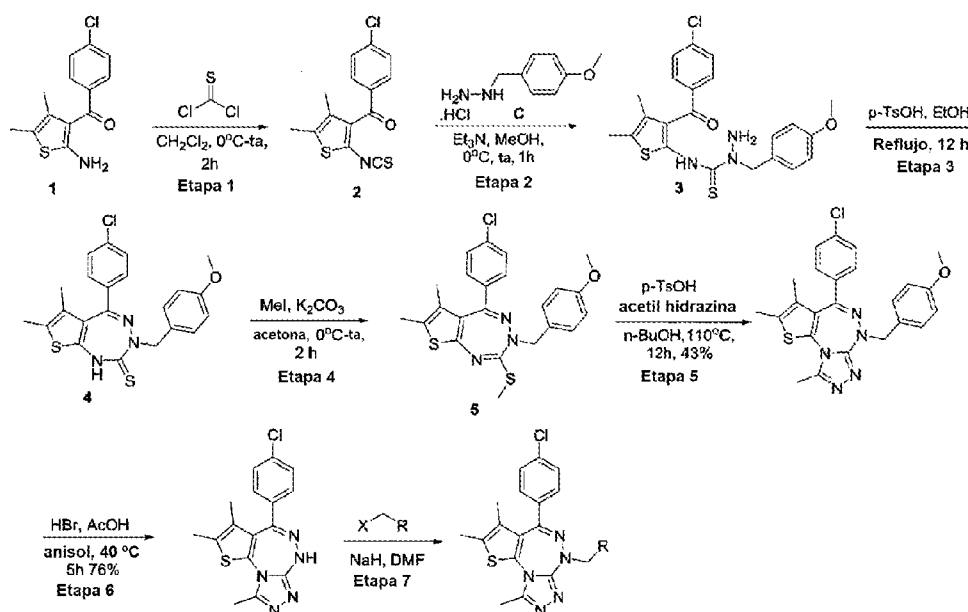
Etapa D: Síntesis de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (Intermedio C)

A una solución agitada de hidrazinahidrato (3,19 ml, 63,8 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1 g, 6,38 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El compuesto en bruto se recogió en dioxano (5 ml), al mismo se le añadió ácido clorhídrico-dioxano 4,0 M (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para obtener el Compuesto C (1 g, 80 %). El mismo lote se repitió con las escalas de 1 g, 50 g, 100 g y 350 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,68 (s a, 2H), 7,38 (dd, 2H), 6,85 (dd, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Esquemas sintéticos de los compuestos de los Ejemplos 1 a 26

[Fórmula 10]



Etapa 1: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

A una solución agitada de tiofosgeno (25 ml, 326 mmol) en agua (100 ml) se le añadió gota a gota el Intermedio 1 (50 g, 188,6 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida para obtener un Intermedio 2 en bruto. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa (52 g, en bruto). El mismo lote se repitió con las escalas de 150 g x 3. LCMS: 307,15 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoyl)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazin-1-carbotioamida (Intermedio 3)

A una mezcla del Compuesto C (40 g, 212,7 mmol) en metanol (350 ml) se le añadió trietilamina (100 ml) a 0 °C. A la misma se le añadió gota a gota el Compuesto 2 (52 g, 169,9 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un Compuesto 3 en bruto. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa (88 g, en bruto). LCMS: 191,15 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2-iona (Intermedio 4)

A una solución agitada del Compuesto 3 (88 g, 463 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (15 g, 87,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice de malla 100-200 usando acetato de etilo al 40 %-hexano para obtener el Compuesto 4 (16 g, 19 %, rendimiento total de la etapa 1 a etapa 3).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 6,85 (dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (dt, J = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H); LCMS: 443,25 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

A una solución agitada del Compuesto 4 (10 g, 22,6 mmol) en acetona (110 ml) se le añadieron carbonato de potasio (31 g, 224,6 mmol) y yoduro de metilo (3,8 g, 26,76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa (10,3 g, en bruto). El mismo lote se repitió con las escalas de 50 g y 130 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,43-7,40 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 4H), 6,93-6,84 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,4 (s, 3H); LCMS: 457,15 (M+1).

Etapa 5: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 2)

A una solución agitada del Compuesto 5 (10,3 g, 22,5 mmol) en n-butanol (30 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico (0,42 g, 2,25 mmol) y acetilhidrazina (3,35 g, 45,1 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto se lavó con éter y se purificó para obtener el compuesto del Ejemplo 2 (4,5 g, 43 %).

El mismo lote se repitió con las escalas de 50 g y 130 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 6,93-6,84 (m, 2H), 4,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,50 (dt, J = 3,8, 2,0 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 464,40 (M+1); HPLC: 95,12 %.

Etapa 6: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del

Ejemplo 1)

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 2 (30 g, 64,6 mmol) en anisol (15 ml) se le añadieron hidrogenobromuro (150 ml, solución acuosa al 47 %) y ácido acético (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 10 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante lavado repetido con éter y pentano para obtener el compuesto del Ejemplo 1 (51,1 g, 76,8 %).

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,50-7,38 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); LCMS: 344,15 (M+1); HPLC: 95,60 %.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento

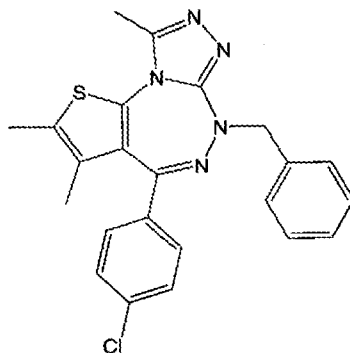
Etapa 7:

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1 (1 equiv.) en DMF se le añadió hidruro de sodio (3 equiv.) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la misma se le añadió el compuesto R-X (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa/cromatografía en columna/HPLC preparativa para obtener un producto deseado.

Ejemplo 3

Etapa 7: Síntesis de 6-bencil-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 3)

[Fórmula 11]



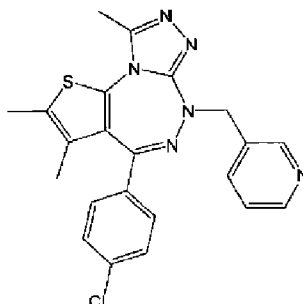
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y (bromometil)benceno (60 mg, 31,7 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39-7,20 (m, 7H), 5,15 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); LCMS: 434,15 (M+1); HPLC: 97,39 %.

Ejemplo 4

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 4)

[Fórmula 12]



5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)piridina (75 mg, 39,5 %).

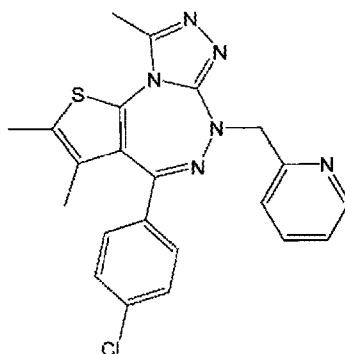
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 5,03 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 435,15 (M+1); HPLC: 99,64 %.

Ejemplo 5

Etapa 7: Síntesis de

15 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 5)

[Fórmula 13]



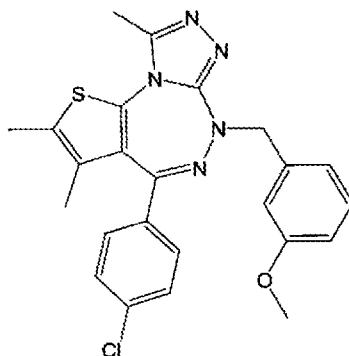
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)piridina (78 mg, 40 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64-8,57 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,15 (m, 5H), 5,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 435,15 (M+1); HPLC: 98,10 %.

Ejemplo 6

30 Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(3-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 6)

[Fórmula 14]



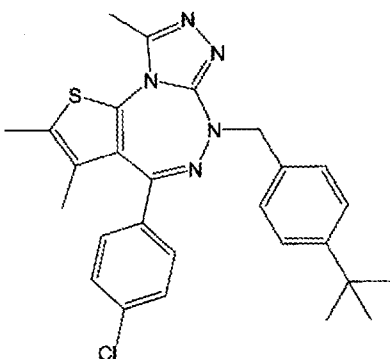
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno compuesto (80 mg, 70 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,20 (m, 5H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 464,15 (M+1); HPLC: 96,46 %.

Ejemplo 7

Etapas 7: Síntesis de 6-(4-(*tert*-butil)benzyl)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 7)

[Fórmula 15]



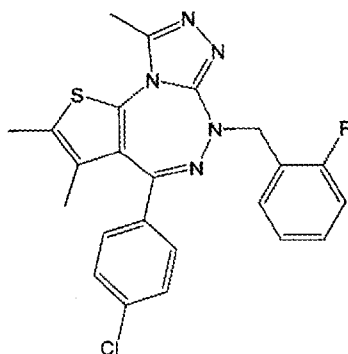
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-4-(*tert*-butil)benzenceno (60 mg, 28,0 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,26 (m, 8H), 5,15 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); LCMS: 490,20 (M+1); HPLC: 99,55 %.

Ejemplo 8

Etapas 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(2-fluorobenzil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 8)

[Fórmula 16]



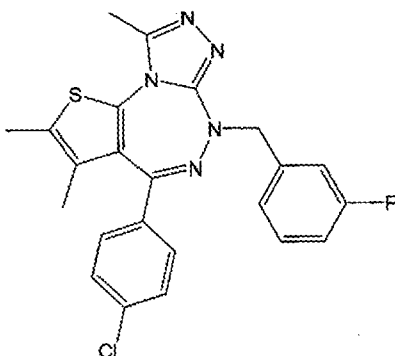
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (47 mg, 72,3 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,44 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,3 Hz, 5H), 7,19-7,01 (m, 2H), 5,17 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). LCMS: 452,20 (M+1); HPLC: 97,11 %.

Ejemplo 9

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(3-fluorobencil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 9)

[Fórmula 17]



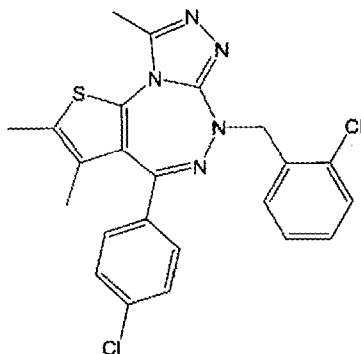
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (16 mg, 24,4 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (dc, J = 23,7, 8,1, 7,6 Hz, 6H), 7,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); LCMS: 452,20 (M+1); HPLC: 98,11 %.

Ejemplo 10

Etapa 7: Síntesis de 6-(2-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 10)

[Fórmula 18]



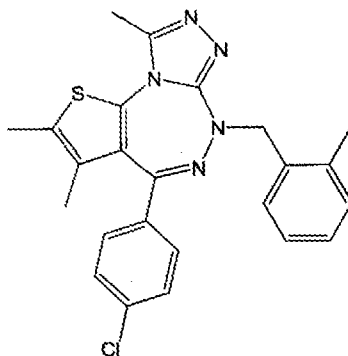
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-2-clorobenceno (18 mg, 26,4 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,43 (m, 1H), 7,42-7,18 (m, 7H), 5,33-5,23 (m, 1H), 5,08 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 468,15 ($M+1$); HPLC: 99,34 %.

Ejemplo 11

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(2-metilbencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 11)

[Fórmula 19]



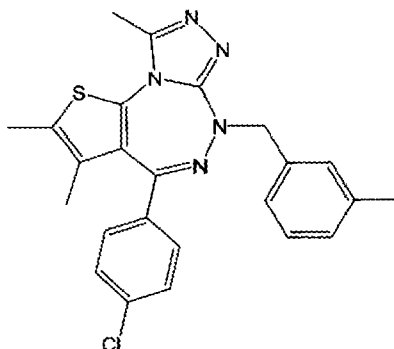
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-2-metilbenceno (21 mg, 32,2 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,36 (m, 1H), 7,33-7,13 (m, 7H), 5,14 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H), 1,53 (s, 3H); LCMS: 448,25 ($M+1$); HPLC: 99,6 %.

Ejemplo 12

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(3-metilbencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 12)

[Fórmula 20]



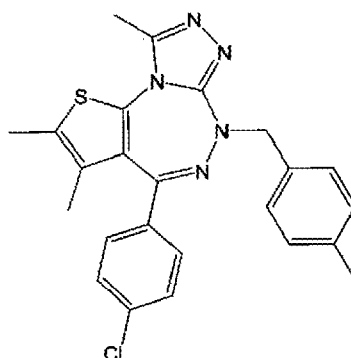
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-3-metilbenceno (25 mg, 38,4 %).

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (d, $J = 25,3, 6,4$ Hz, 7H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,11 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 2,36 (dd, $J = 13,0, 3,6$ Hz, 6H), 1,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H); LCMS: 448,25 ($M+1$); HPLC: 99,94 %.

10 Ejemplo 13

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(4-metilbencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 13)

[Fórmula 21]



15

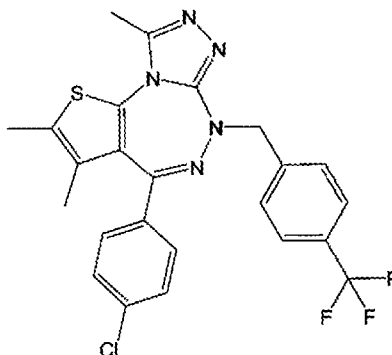
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-4-metilbenceno (14 mg, 20,8 %).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,22 (m, 6H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,11 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 6H), 1,54 (s, 3H); LCMS: 448,15 ($M+1$); HPLC: 95,82 %.

Ejemplo 14

25 Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 14)

[Fórmula 22]



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (14 g, 18,6 %).

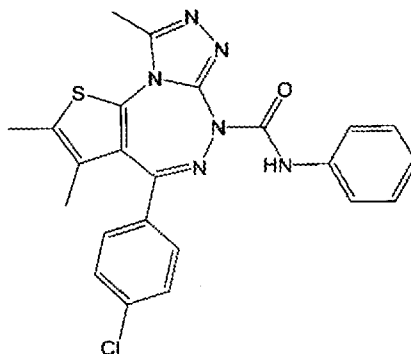
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,89 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (s, 3H); LCMS: 502 (M+1); HPLC: 99,89 %.

Ejemplo 15

Etapas 7:

4-(4-Clorofenil)-2,3,9-trimetil-N-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-carboxamida (compuesto del Ejemplo 15)

[Fórmula 23]



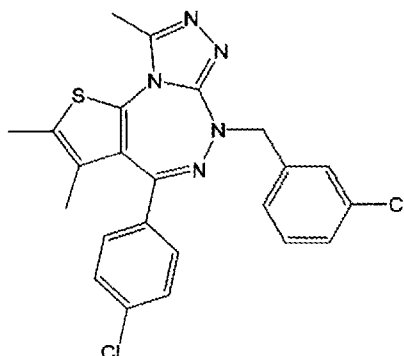
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y bromuro del ácido fenilcarbámico (16 mg, 23,1 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); LCMS: 463 (M+1); HPLC: 98,09 %.

Ejemplo 16

Etapas 7: Síntesis de 6-(3-clorobencil)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 16)

[Fórmula 24]



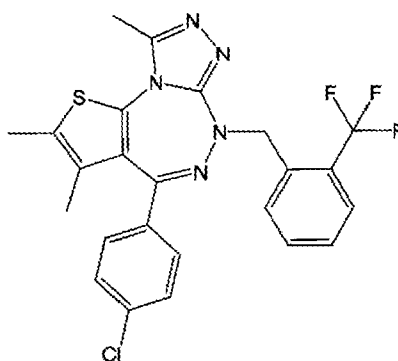
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-3-clorobenceno (24 mg, 35 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,42-7,21 (m, 4H), 5,15 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 468,10 (M+1); HPLC: 96,82 %.

Etapas 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(2-(trifluorometil)bencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 17)

Ejemplo 17

[Fórmula 25]



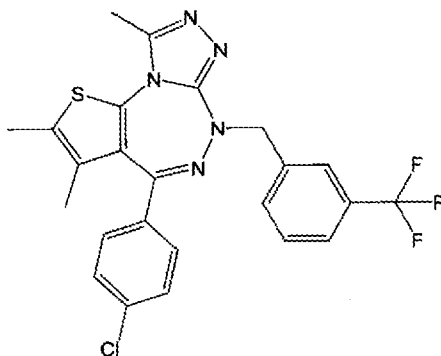
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno compuesto (20 mg, 27 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,21 (m, 5H), 5,39 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 502 (M+1); HPLC: 96,39 %.

Ejemplo 18

Etapas 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(3-(trifluorometil)bencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 18)

[Fórmula 26]



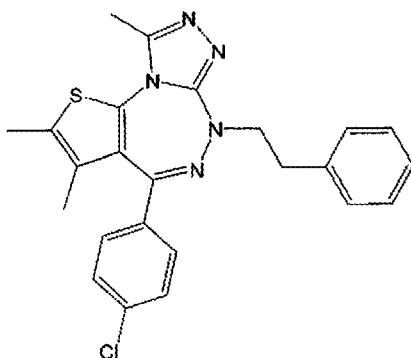
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (26 mg, 36 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,15 (m, 4H), 5,16 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 502,35 (M+1); HPLC: 95,8 %.

Ejemplo 19

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 19)

[Fórmula 27]



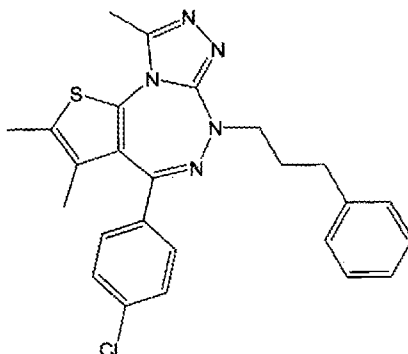
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y (2-bromoetil)benceno (24 mg, 36 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,31 (m, 3H), 7,29-7,15 (m, 6H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); LCMS: 448,30 (M+1); HPLC: 94,1 %.

Ejemplo 20

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(3-fenilpropil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (Ejemplo 20)

[Fórmula 28]



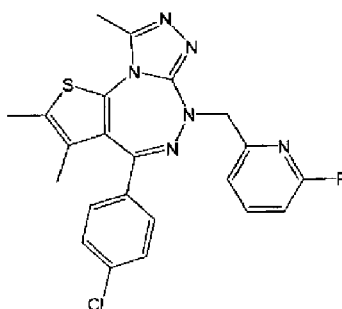
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y (3-bromopropil)benceno (18 mg, 27 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,31 (m, 4H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,86 (c, J = 9,3, 8,9 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 462,35 (M+1); HPLC: 99,26 %.

Ejemplo 21

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 21)

[Fórmula 29]



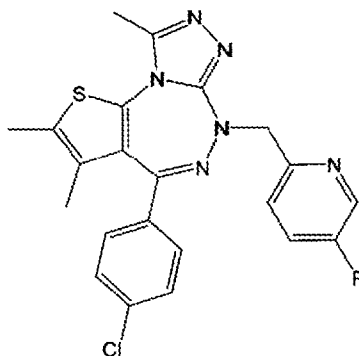
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-6-fluoropiridina (23 mg, 35 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (m, J = 8,7 Hz, 5H), 6,88-6,80 (m, 1H), 5,23 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (d, J = 12,3 Hz, 1H); LCMS: 453,20 (M+1); HPLC: 94,16 %.

Ejemplo 22

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 22)

[Fórmula 30]



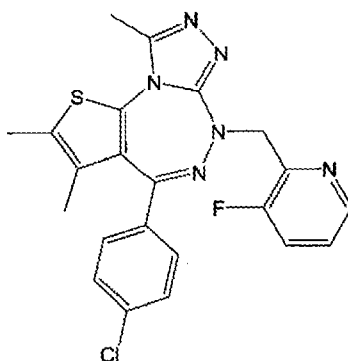
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-5-fluoropiridina (20 mg, 30 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,43-7,19 (m, 6H), 5,25 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); LCMS: 453,15 (M+1); HPLC: 90,33 %.

Ejemplo 23

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 23)

[Fórmula 31]



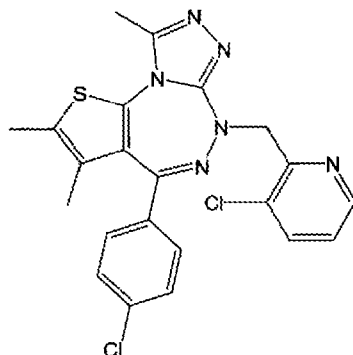
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-3-fluoropiridina (24 mg, 36,8 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,53-7,27 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 5,25 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); LCMS: 453,15 (M+1); HPLC: 99 %.

Ejemplo 24

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 24)

[Fórmula 32]



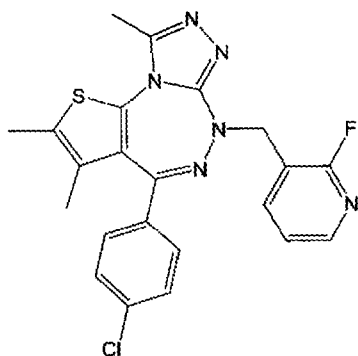
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-3-cloropiridina (17 mg, 25 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (d, J = 14,0 Hz, 3H); LCMS: 469,25 (M+1); HPLC: 98,16 %.

Ejemplo 25

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 25)

[Fórmula 33]



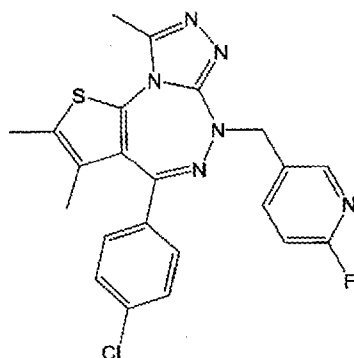
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2-fluoropiridina (15 mg, 23 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 453,15 (M+1); HPLC: 95,18 %.

Ejemplo 26

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 26)

[Fórmula 34]

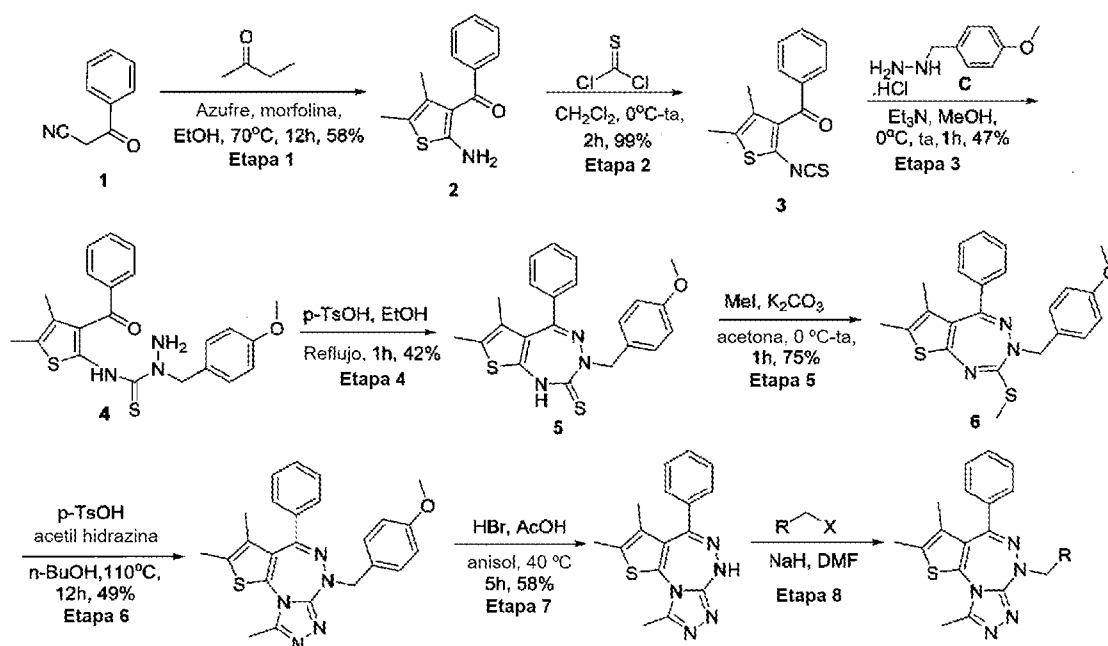


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (14 mg, 21,3 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); LCMS: 453,20 (M+1); HPLC: 95,84 %.

Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 27 a 33

[Fórmula 35]



Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(fenil)metanona (Intermedio 2)

A una solución agitada del Compuesto 1 (15 g, 104 mmol) en etanol (50 ml) se le añadieron azufre (3,3 g, 104 mmol), morfolina (9 g, 104 mmol) y butan-2-ona (7 g, 104 mmol), y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 veces). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice de malla 100-200 usando acetato de etilo al 20 %-hexano para obtener el Compuesto 1 (14 g, 58,5 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59-7,38 (m, 5H), 6,42-6,25 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); LCMS: 232,1 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de (2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)(fenil)metanona (Intermedio 3)

A una solución agitada de tiofosgeno (1 ml, 12,97 mmol) en agua (5 ml) se le añadió gota a gota el Compuesto 2 (2 g, 8,6 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida para obtener un Intermedio 3 en bruto (2 g, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa. El mismo lote se repitió con la escala de 6 g.

10 LCMS: 274,15 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de N-(3-benzoil-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazin-1-carbotioamida (Intermedio 4)

15 A una mezcla del Compuesto C (1,55 g, 8,8 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió trietilamina (1,2 ml, 8,8 mmol) a 0 °C. El Compuesto 3 (2 g, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un Intermedio 4 en bruto. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa (2 g, en bruto). El mismo lote se repitió con la escala de 6 g.

20 LCMS: 426,4 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de 3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2-iona (Intermedio 5)

25 A una solución agitada del Intermedio 4 (2 g, 4,7 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (50 mg, cantidad catalítica), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice de malla 100-200 usando acetato de etilo al 15 %-hexano para obtener el Intermedio 5 (0,8 g, 42 %). El mismo lote se repitió con la escala de 6 g.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (s, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,38-5,21 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); LCMS: 408,25 (M+1).

Etapa 5: Síntesis de 3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-5-fenil-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 6)

40 A una solución agitada del Intermedio 5 (0,8 g, 1,97 mmol) en acetona (15 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,71 g, 19,7 mmol) y yoduro de metilo (0,15 ml, 2,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice de malla 100-200 usando acetato de etilo al 10 %-hexano para obtener el Intermedio 6 (0,62 g, 74,8 %).

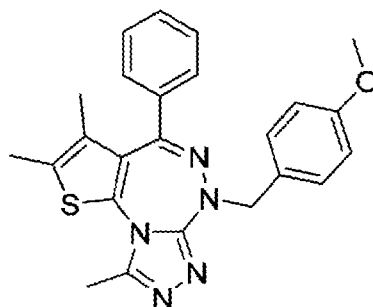
45 El mismo lote se repitió con la escala de 3,5 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59-7,18 (m, 7H), 6,82 (d, 2H), 4,95-4,40 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); LCMS: 422,4 (M+1).

50 Ejemplo 28

Etapa 6: Síntesis de 6-(4-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-4-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 28)

[Fórmula 36]



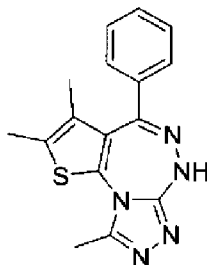
A una solución agitada del Intermedio 6 (0,62 g, 1,47 mmol) en n-butanol (5 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico (28 mg, 0,147 mmol) y acetilhidrazina (0,218 g, 2,94 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto se lavó con éter y se purificó para obtener el compuesto del Ejemplo 28 (0,31 g, 49 %). El mismo lote se repitió con la escala de 3 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52-7,28 (m, 7H), 6,94-6,85 (m, 2H), 4,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); LCMS: 430,15 (M+1); HPLC: 97,87 %.

Ejemplo 27

Etapla 7: Síntesis de 2,3,9-trimetil-4-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 27)

[Fórmula 37]



A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 28 (0,31 g, 0,7 mmol) en anisol (1 ml, 9,25 mmol) se le añadió hidrogenobromuro (3 ml, 47 %) en ácido acético, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante lavado repetido con éter y pentano para obtener el compuesto del Ejemplo 27 (0,13 g, 58,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 310,05 (M+1); HPLC: 98,9 %.

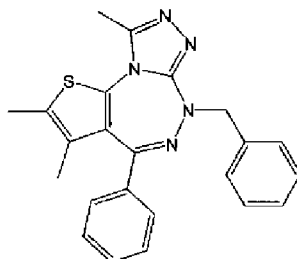
Etapla 8: Procedimiento general para la reacción de acoplamiento

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 27 (1 equiv.) en DMF se le añadió hidruro de sodio (3 equiv.) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la misma se le añadió el compuesto R-X (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante de 1 a 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa/cromatografía en columna/HPLC preparativa para obtener un producto deseado.

Ejemplo 29

Etapa 8: Síntesis de 6-bencil-2,3,9-trimetil-4-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 29)

[Fórmula 38]



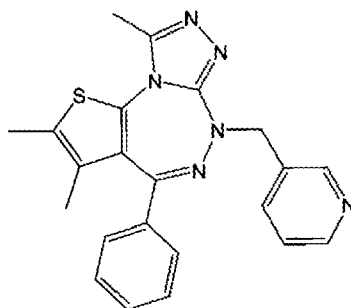
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 27 y el compuesto de (bromometil)benceno (81 mg, 52,3 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,51-7,23 (m, 10H), 5,01 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); LCMS: 400,15 (M+1); HPLC: 97,59 %.

Ejemplo 30

Etapa 8: Síntesis de 2,3,9-trimetil-4-fenil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e]-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 30)

[Fórmula 39]



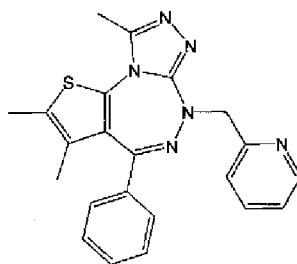
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 27 y 3-(bromometil)piridina (80 mg, 51,5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,25 (m, 6H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,82 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); LCMS: 401,15 (M+1); HPLC: 96,69 %.

Ejemplo 31

Etapa 8: Síntesis de 2,3,9-trimetil-4-fenil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 31)

[Fórmula 40]



- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 27 y 2-(bromometil)piridina (110 mg, 70,7 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58-8,51 (m, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,24 (m, 7H), 5,11 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 3H); LCMS: 401,15 (M+1); HPLC: 99,69 %.

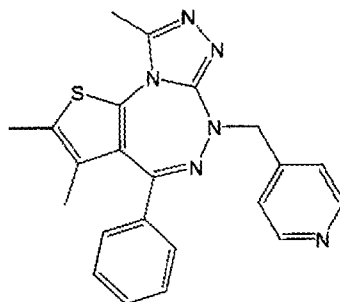
10

Ejemplo 32

Etapas 8:

- 15 2,3,9-trimetil-4-fenil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 32)

[Fórmula 41]



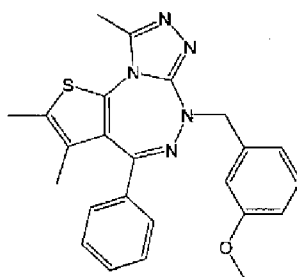
- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 27 y 4-(bromometil)piridina (30 mg, 23,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,30-7,22 (m, 2H), 5,03 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 401,15 (M+1); HPLC: 99,29 %.

25

Ejemplo 33

[Fórmula 42]



30

Etapas 8: Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-4-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 33)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 27 y el compuesto de 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (66 mg, 39,6 %).

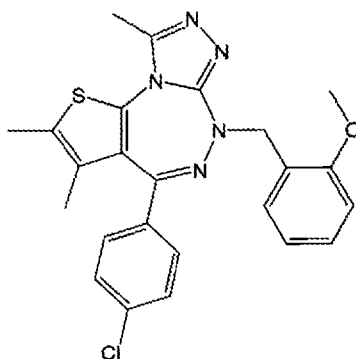
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52-7,36 (m, 3H), 7,35-7,21 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 4,99 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 430,10 (M+1); HPLC: 99,77 %.

Síntesis de los compuestos de los Ejemplos 34 a 43

10 Ejemplo 34

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(2-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 34)

[Fórmula 43]



15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 1-(bromometil)-2-metoxibenceno (35 mg, 52 %).

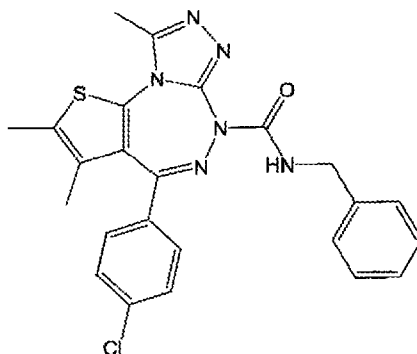
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,20 (m, 6H), 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); LCMS: 464,15 (M+1); HPLC: 99,46 %.

Ejemplo 35

25 Etapa 7:

N-bencil-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-carboxamida (compuesto del Ejemplo 35)

[Fórmula 44]



30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y bromuro del ácido bencilcarbámico (14 g, 20 %).

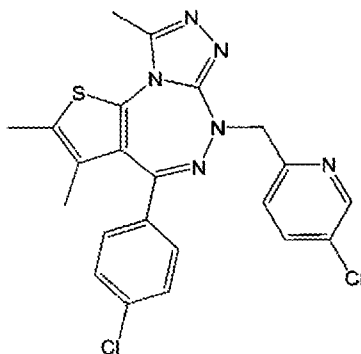
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47-7,14 (m, 9H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,60 (s, 3H); LCMS: 477,25 (M+1); HPLC: 85 %.

Ejemplo 36

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 36)

5

[Fórmula 45]



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-5-cloropiridina (15 mg, 18,5 %).

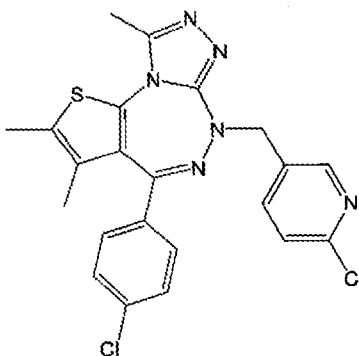
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 4H), 5,25 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 453,15 ($M+1$); HPLC: 88,2 %.

15 Ejemplo 37

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 37)

[Fórmula 46]



20

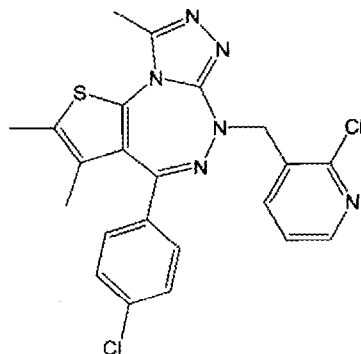
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 5-(bromometil)-2-cloropiridina (16 mg, 23 %).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 5,08 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS: 469,05 ($M+1$); HPLC: 88,4 %.

Ejemplo 38

30 Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2-cloropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 38)

[Fórmula 47]



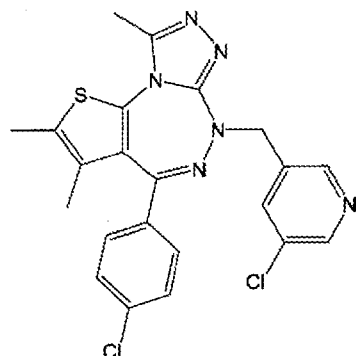
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2-cloropiridina (21 mg, 30 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (dd, $J = 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,25-7,14 (m, 1H), 5,27 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 13,8$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); LCMS: 469,15 ($\text{M}+1$); HPLC: 90,36 %.

Ejemplo 39

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 39)

[Fórmula 48]



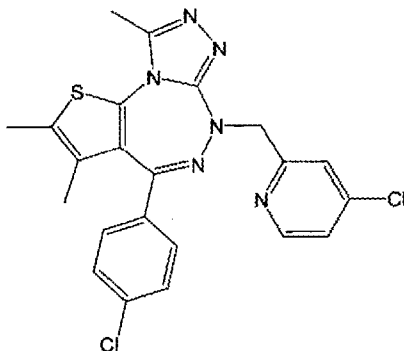
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-5-cloropiridina (12 mg, 17 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 4H), 5,10 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); LCMS: 469,15 ($\text{M}+1$); HPLC: 97,2 %.

Ejemplo 40

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 40)

[Fórmula 49]



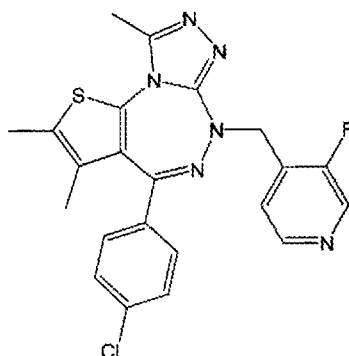
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-4-cloropiridina (20 mg, 29 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 3H), 7,43-7,18 (m, 3H), 5,15 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); LCMS: 469,15 (M+1); HPLC: 95,93 %.

Ejemplo 41

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((3-fluoropiridin-4-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 41)

[Fórmula 50]



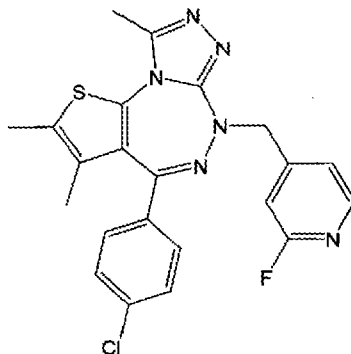
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 4-(bromometil)-3-fluoropiridina (18 mg, 27,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 6,2, 4,9 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,70 (dd, J = 17,1, 7,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (d, J = 2,4 Hz, 3H); LCMS: 453,15 (M+1); HPLC: 95,33 %.

Ejemplo 42

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2-fluoropiridin-4-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 42)

[Fórmula 51]



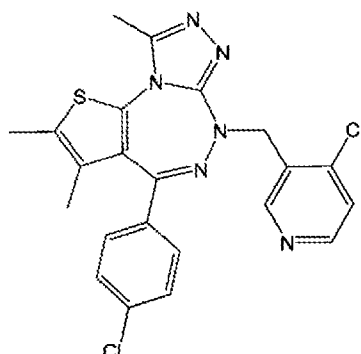
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 4-(bromometil)-2-fluoropiridina (45 mg, 68,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,43-7,22 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,11 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (s, 3H); LCMS: 453,10 (M+1); HPLC: 88,36 %.

10 Ejemplo 43

Etapa 7: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((4-cloropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 43)

[Fórmula 52]

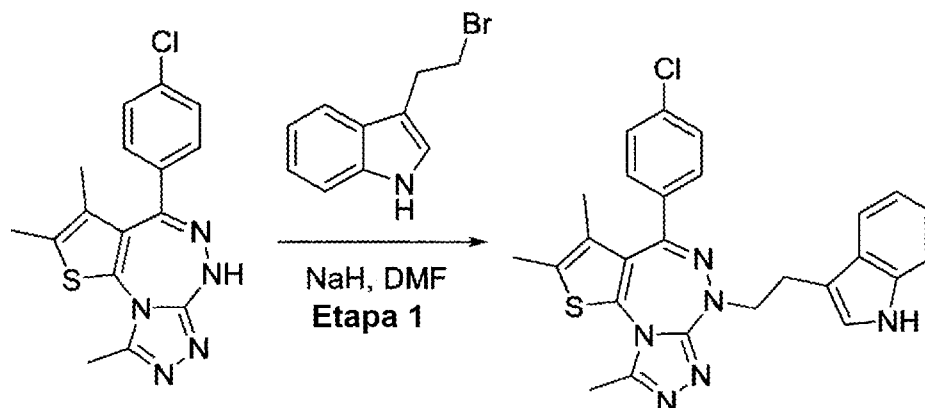


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-4-cloropiridina (45 mg, 65,8 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 2H), 5,17 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); LCMS: 433,15 (M+1); HPLC: 96,82 %.

Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 44

[Fórmula 53]



Etapa 1:

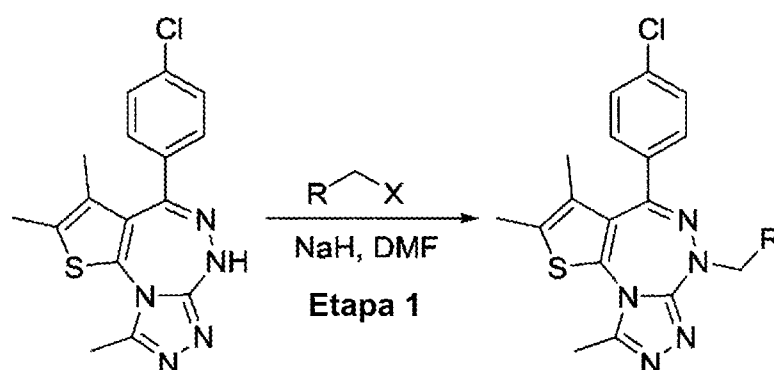
- 5 6-(2-(1H-indol-3-yl)etil)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 44)

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1 (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (32 mg, 0,87 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la misma se le añadió el compuesto de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (73 mg, 0,34 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para obtener un producto objetivo (22 mg, 20 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s, 1H), 7,58-7,43 (m, 5H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 7,9, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 27,3, 8,1 Hz, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 1,0 Hz, 3H); LCMS: 487,1 (M+1); HPLC: 98,48 %.

- 20 Síntesis de los compuestos de los Ejemplos 45 a 57

[Fórmula 54]



Método general de la reacción de acoplamiento

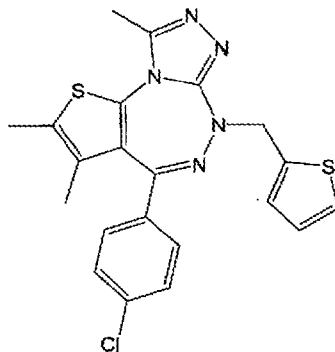
A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1 (1 equiv.) en DMF se le añadió NaH (3 equiv.) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la misma se le añadió el compuesto R-X (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante de 1 a 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminaron por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa/cromatografía en columna/HPLC preparativa para obtener un producto objetivo.

Ejemplo 45

Etapa 1: Síntesis de

5 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(tiofen-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 45)

[Fórmula 55]



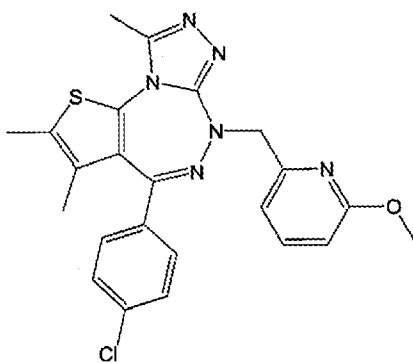
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)tiofeno (29 mg, 46 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34-8,22 (m, 2H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,22 (s, 2H), 0,86-0,74 (m, 1H); LCMS: 497,20 (M+1); HPLC: 90,5 %.

15 Ejemplo 46

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 46)

[Fórmula 56]



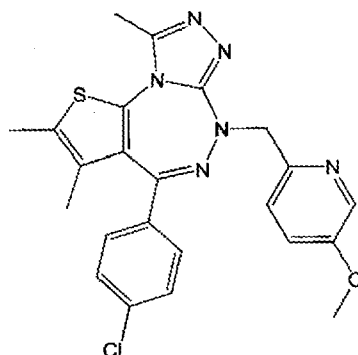
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-6-metoxipiridina (20 mg, 29 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,41-7,27 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 2,56 (s, 5H), 2,37 (s, 5H), 1,52 (s, 5H), 1,23 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H); LCMS: 465,2 (M+1); HPLC: 98,67 %.

30 Ejemplo 47

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 47)

[Fórmula 57]



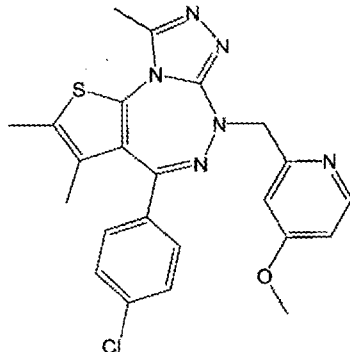
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-5-metoxipiridina (45 mg, 66 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,24 (m, 5H), 5,03 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 1H), 0,87-0,77 (m, 1H); LCMS: 465,25 (M+1); HPLC: 99,86 %.

Ejemplo 48

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 48)

[Fórmula 58]



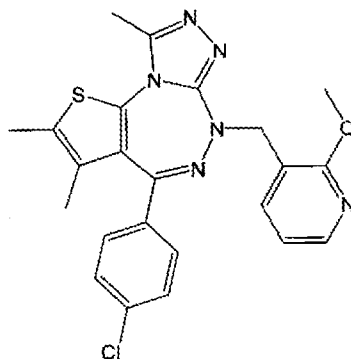
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 2-(bromometil)-4-metoxipiridina (26 mg, 39 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 7,50-7,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,34-7,31 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,08 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 3H); LCMS: 465,25 (M+1); HPLC: 99,86 %.

Ejemplo 49

Etapa 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 49)

[Fórmula 59]



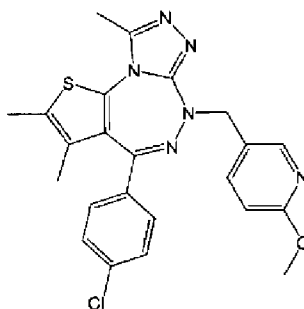
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2-metoxipiridina (34 mg, 58 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (dd, J = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 7,02-6,92 (m, 1H), 4,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,61-2,50 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,90-0,78 (m, 1H); LCMS: 465,2 (M+1); HPLC: 90,37 %.

Ejemplo 50

Etapas 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 50)

[Fórmula 60]



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 5-(bromometil)-2-metoxipiridina (25 mg, 48 %).

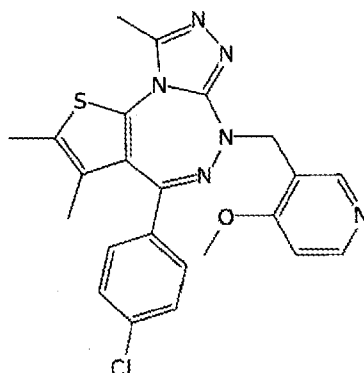
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,59-2,46 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,46 (s, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,90-0,73 (m, 1H); LCMS: 465,3 (M+1); HPLC: 86,09 %.

Ejemplo 51

Etapas 1:

4-(4-clorofenil)-6-((4-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 51)

[Fórmula 61]



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-4-metoxipiridina (35 mg, 67 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42-8,34 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 17,1 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 16,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,55 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 5H), 1,46 (s, 7H), 1,37 (s, 2H), 1,22 (s, 1H), 0,80 (c, J = 9,6, 7,5 Hz, 1H); LCMS: 465,1 (M+1); HPLC: 99,77 %.

Ejemplo 52

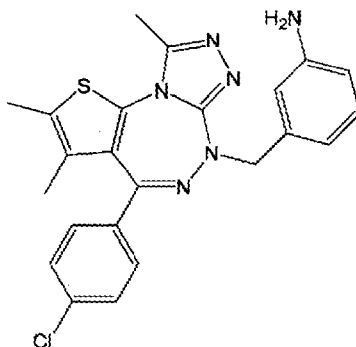
Etapa 1B: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(3-nitrobencil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (Compuesto 2B)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto de 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (210 mg).

LC-MS: 479,1 (M+1)

Etapa 2B: Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)anilina (compuesto del Ejemplo 52)

[Fórmula 62]



A una solución agitada del Compuesto 2B (100 mg, 0,20 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron cloruro de amonio (56 mg, 1,0 mmol) y polvo de hierro (17,5 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter y pentano para obtener un compuesto en bruto (45 mg, 48 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,87 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (s, 3H); LC-MS: 449,3 (M+1); HPLC: 98,37 %.

Ejemplo 53

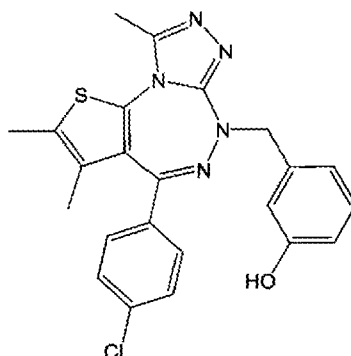
Etapa 1A: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(3-metoxibencil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (Compuesto 1A)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto de 3-(bromometil)fenol (200 mg).

LC-MS: 465,1 (M+1)

- 10 Etapa 2A: Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)fenol (compuesto del Ejemplo 53)

[Fórmula 63]



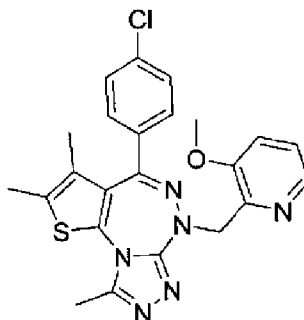
- 15 A una solución agitada del Compuesto 1A (75 mg, 0,161 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió BBr₃ (1,0 M en diclorometano) (2,4 ml, 0,242 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se controló por TLC, y los materiales de partida no se consumieron de manera que a la misma se le añadió de nuevo BBr₃ (0,5 ml, 1,0 M en diclorometano). La mezcla de reacción se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto del Ejemplo 53. El compuesto en bruto se purificó por TLC preparativa para obtener un compuesto puro del Ejemplo 53 (20 mg, 40 %).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 1H), 4,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (s, 3H); LC-MS: 450,2 (M+1); HPLC: 96,09 %.

Ejemplo 54

- 30 Etapa 1: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 54)

[Fórmula 64]



- 35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto de 2-(bromometil)-3-metoxipiridina (32 mg, 67 %).

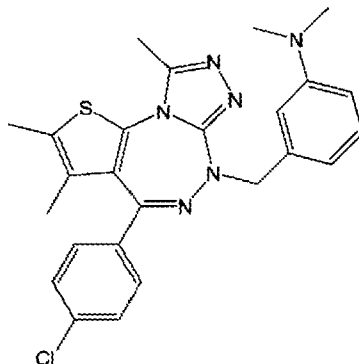
- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,35-7,24 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H); LCMS: 465,3 (M+1); HPLC:

97,84 %.

Ejemplo 55

- 5 Etapa 1: Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)-N,N-dimetilanilina (compuesto del Ejemplo 55)

[Fórmula 65]



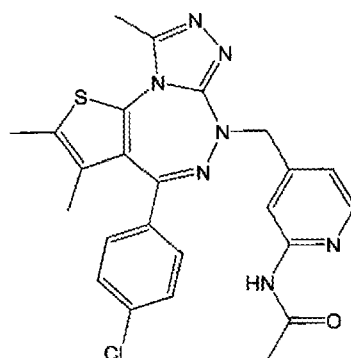
- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-N,N-dimetilanilina (25 mg, 36 %).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (s, 3H); LC-MS: 477,2 (M+1); HPLC: 93,11 %.

Ejemplo 56

- 20 Etapa 1: Síntesis de N-(4-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-il)acetamida (compuesto del Ejemplo 56)

[Fórmula 66]



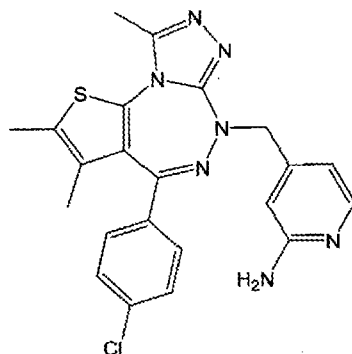
- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y N-(4-(bromometil)piridin-2-il)acetamida (206 mg, 7 %).

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,42 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); LC-MS: 492,3 (M+1); HPLC: 93,89 %.

Ejemplo 57

- 35 Etapa 1A: Síntesis de 4-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-amina (compuesto del Ejemplo 57)

[Fórmula 67]

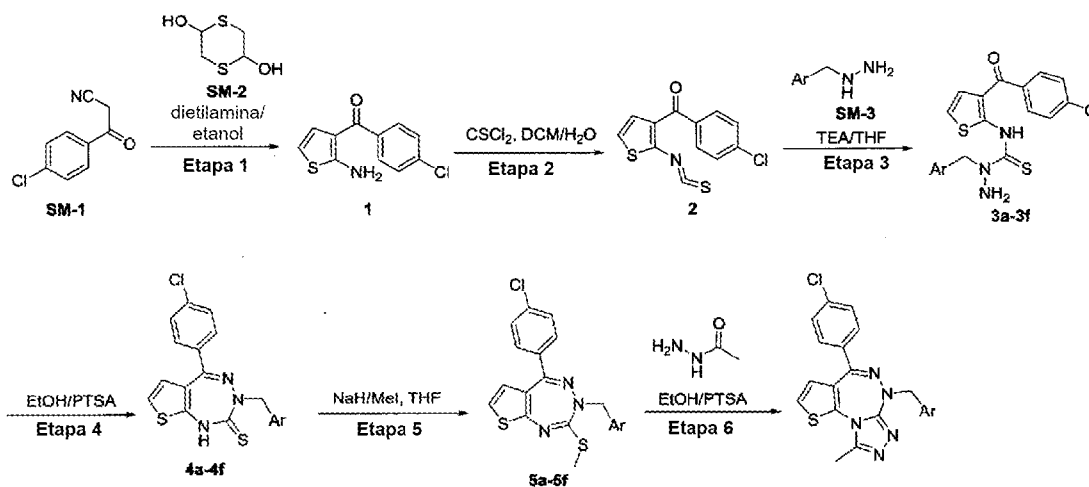


El compuesto del Ejemplo 56 (50 mg, 0,101 mmol) en metanol agitado:H₂O (3 ml, 10:1) se añadió NaOH (24 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 57 (15 mg, 30 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,87 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (s, 3H); LC-MS: 450,2 (M+1); HPLC: 99,19 %.

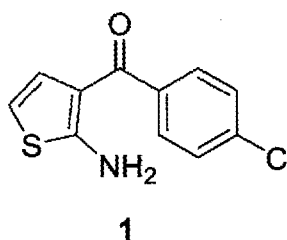
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 58 y 60 a 64

[Fórmula 68]



Etapa 1: Síntesis de (2-aminotiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 69]



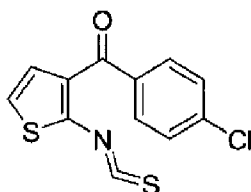
A una solución de SM-1 (1 g, 5,58 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron dietilamina (0,6 ml) y SM-2 (424 mg, 2,79 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, los precipitados de color

amarillo se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron a presión muy reducida para obtener el Intermedio 1 (750 mg).

Rendimiento: 58 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,28 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,37 (s a, 2H) y LC-MS (M+1): 238,03

Etapa 2: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianatotiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 70]



2

A una solución de tiofosgeno (0,3 ml, 3,82 mmol) en agua (10 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (700 mg, 2,94 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto (Intermedio 2) se confirmó por LC-MS, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 280,04.

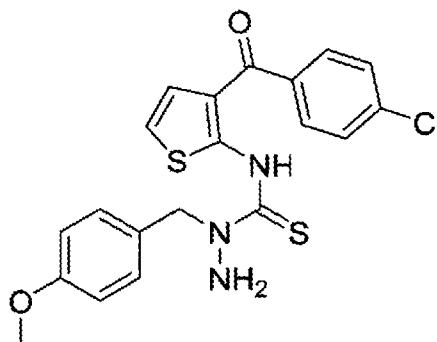
Etapa 3: Síntesis del Intermedio 3 (Intermedios 3a a 3f)

A una solución agitada del Intermedio 2 (1 equivalente) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió un derivado de hidrazina correspondiente SM-3 (1 equivalente), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituroó con hexano para obtener el Intermedio 3 (Intermedios 3a a 3f).

Intermedio 3a:

N-(3-(4-clorobenzil)tiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazin-1-carbotioamida

[Fórmula 71]



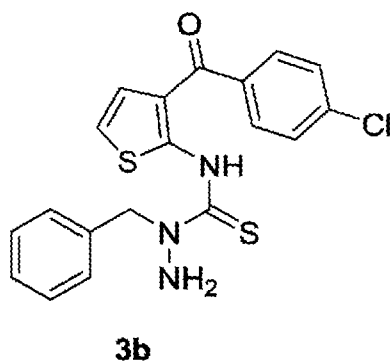
3a

Rendimiento: 80 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,74 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,06 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 432,15.

Intermedio 3b:

1-bencil-N-(3-(4-clorobenzil)tiofen-2-il)hidrazinacarbotioamida

[Fórmula 72]

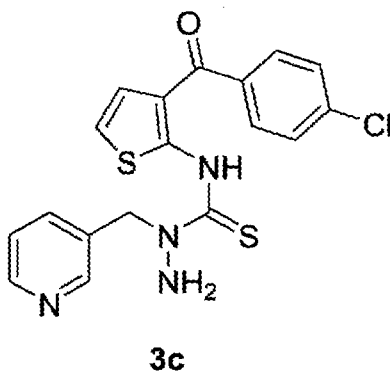


Los Intermedios mencionados anteriormente se usaron en la siguiente etapa sin purificación.

5 Intermedio 3c:

N-(3-(4-clorobenzoyl)tiofen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida

[Fórmula 73]

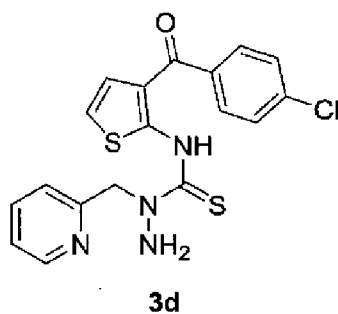


10 Rendimiento: 71 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,34 (s, 2H), 6,91 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,83, 4,89 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,96 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 403,20.

15 Intermedio 3d:

N-(3-(4-clorobenzoyl)tiofen-2-il)-1-(piridin-2-ilmetil)hidrazinacarbotoamida

[Fórmula 74]

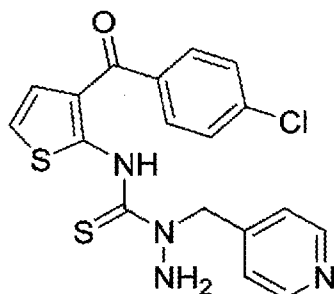


20 Rendimiento: 37 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,42 (s, 2H), 6,89 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,80 (td, J = 7,61, 1,65 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,03 Hz, 1H) y
25 LC-MS (M+1): 403,20.

Intermedio 3e:

N-(3-(4-clorobenzoil)tiofen-2-il)-1-(piridin-4-ilmetil)hidrazinacarbotoamida

[Fórmula 75]



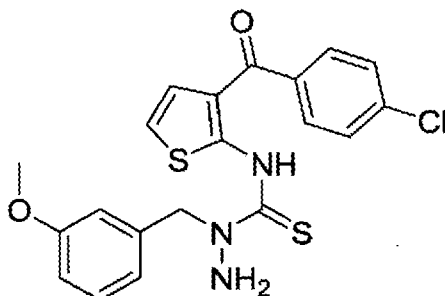
3e

Rendimiento: 77 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,39 (s, 2H), 6,92 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,38 Hz, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,62 (d, J = 5,38 Hz, 2H) y LC-MS (M+1): 403,20.

Intermedio 3f:

N-(3-(4-clorobenzoil)tiofen-2-il)-1-(3-metoxibencil)hidrazinacarbotoamida

[Fórmula 76]



3f

El Intermedio mencionado anteriormente se confirmó por LC-MS (M+1): 432,22, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

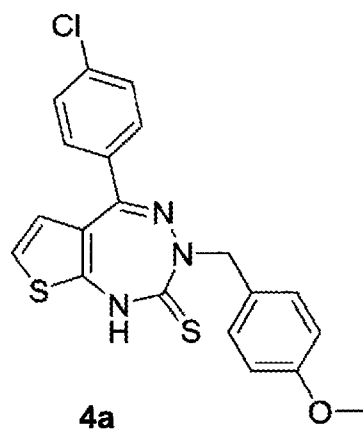
Etapa 4: Síntesis del Intermedio 4 (Intermedios 4a a 4f)

A una solución agitada del Intermedio 3 (Intermedios 3a a 3f) (1 equivalente) en etanol (20 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,1 equivalente), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener el Intermedio 4 (Intermedios 4a a 4f).

Intermedio 4a:

5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione

[Fórmula 77]

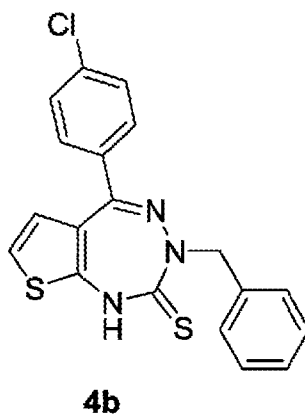


Rendimiento: 56 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,71 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,64 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,77-6,94 (m, 3H), 7,08-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 11,17 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 414,18.

Intermedio 4b:

3-bencil-5-(4-clorofenil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tiona

[Fórmula 78]

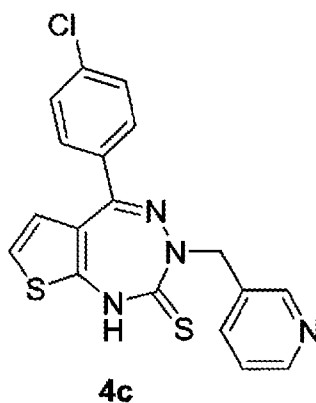


El Intermedio mencionado anteriormente se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 4c:

5-(4-clorofenil)-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tiona

[Fórmula 79]

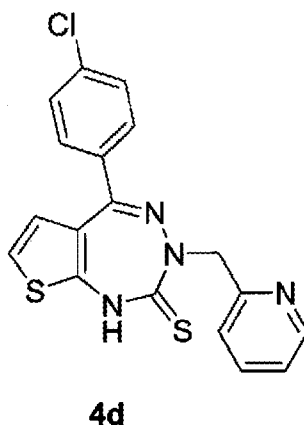


Rendimiento: 48 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (s, 2H), 6,67 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,70, 4,77 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 8,42-8,48 (m, 1H), 8,57 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 11,36 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 385,11

Intermedio 4d:

5-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione

[Fórmula 80]

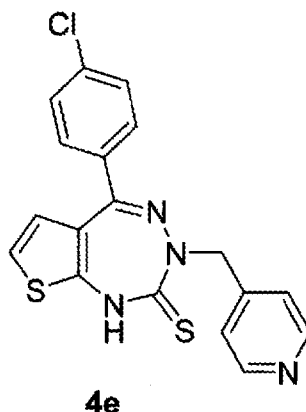


Rendimiento: 50 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,23 (s, 2H), 6,67 (d, J = 5,85 Hz, 1H), 7,14-7,35 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 7,56-7,67 (m, 1H), 7,73 (td, J = 7,68, 1,46 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,75 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 385,04

Intermedio 4e:

5-(4-clorofenil)-3-(piridin-4-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione

[Fórmula 81]

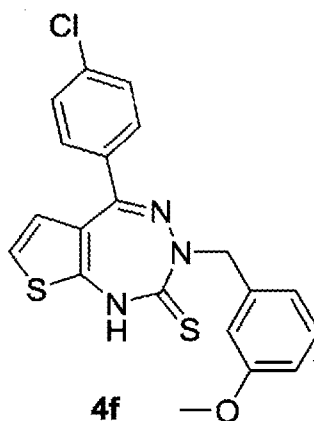


Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (s, 2H), 6,71 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,56-7,79 (m, 2H), 8,50 (s, 2H), 11,41 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 385,20.

Intermedio 4f:

5-(4-clorofenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tiona

[Fórmula 82]



Rendimiento: 41 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,64 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,69 (d, J = 5,85 Hz, 1H), 6,75-6,92 (m, 3H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,77 Hz, 2H), 11,24 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 414,18.

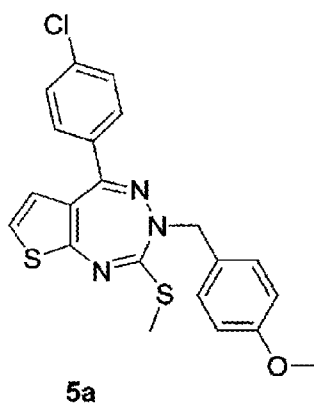
Etapa 5: Síntesis del Intermedio 5 (Intermedios 5a a 5f)

A una solución agitada del Intermedio 4 (Intermedios 4a a 4f) (1 equivalente) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió NaH (2 equivalentes) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1,2 equivalentes) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener el Intermedio 5 (Intermedios 5a a 5f).

Intermedio 5a:

5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 83]

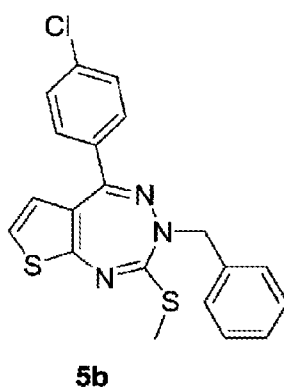


Rendimiento: 88 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,49 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H) y LC-MS ($M+1$): 428,19.

Intermedio 5b:

3-bencil-5-(4-clorofenil)-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 84]

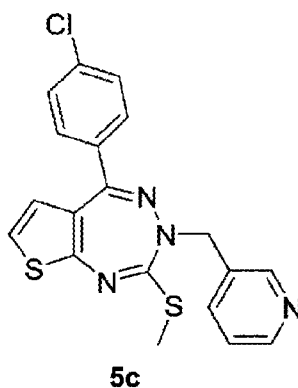


Rendimiento: 90 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 5,38$ Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,44-7,50 (m, 2H) y LC-MS ($M+1$): 398,20.

Intermedio 5c:

5-(4-clorofenil)-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 85]

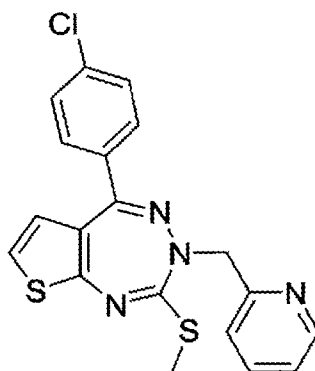


Rendimiento: 85 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,59 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,71 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H) y LC-MS ($M+1$): 399,21.

5 Intermedio 5d:

5-(4-clorofenil)-2-(metiltio)-3-(piridin-2-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 86]



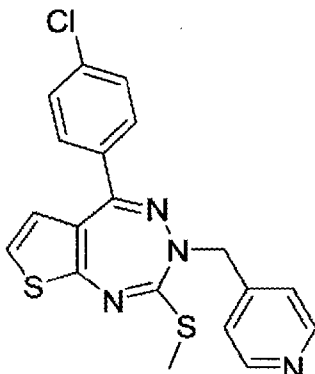
5d

10 Rendimiento: 64 %, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,49 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 6,74 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 7,22-7,37 (m, 5H), 7,47 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,76 (td, J = 7,70, 1,83 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,40 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 399,17.

Intermedio 5e:

15 5-(4-clorofenil)-2-(metiltio)-3-(piridin-4-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 87]



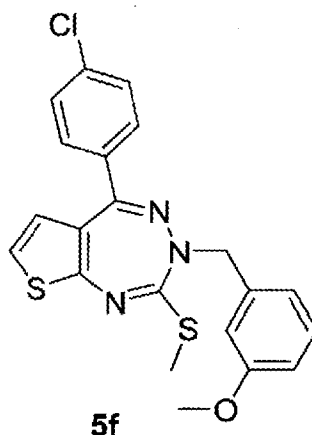
5e

20 Rendimiento: 58 %, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,65 (d, J = 5,85 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 8,55 (s a, 2H) y LC-MS ($M+1$): 399,02

Intermedio 5f:

25 5-(4-clorofenil)-3-(3-metoxibencil)-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina

[Fórmula 88]



Rendimiento: 66 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,74 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,34, 1,47 Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,31 Hz, 2H) y LC-MS ($M+1$): 428,15.

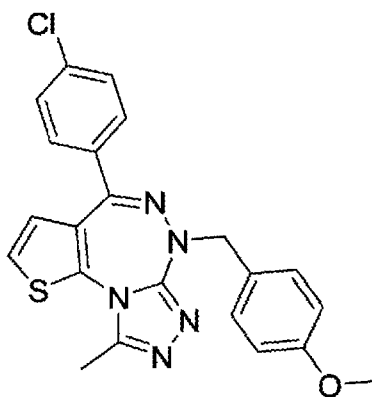
Etapa 6: Síntesis de los compuestos de los Ejemplos 58 y 60 a 64

A una solución agitada del Intermedio 5 (Intermedios 5a a 5f) (1 equivalente) en etanol (20 ml) se le añadieron acético hidrazida (5 equivalentes) y ácido p-toluenosulfónico (0,1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %: hexano) para obtener los compuestos de los Ejemplos 58 y 60 a 64. Además, el compuesto del Ejemplo 59 se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo 60.

Compuesto del Ejemplo 58:

4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 89]

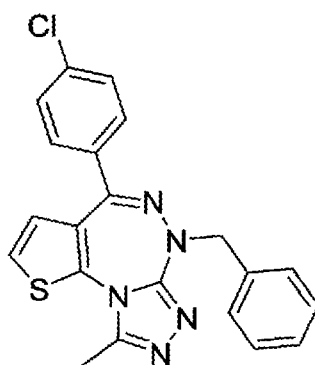


Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 6,84 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J = 5,38 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 436,22

Compuesto del Ejemplo 60:

6-bencil-4-(4-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 90]

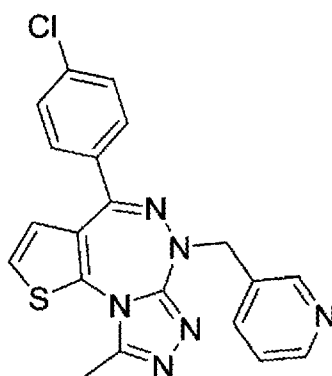


Rendimiento: 30 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,55 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 7,25-7,44 (m, 7H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 5,85$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 406,09.

Compuesto del Ejemplo 61:

4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4 -c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 91]

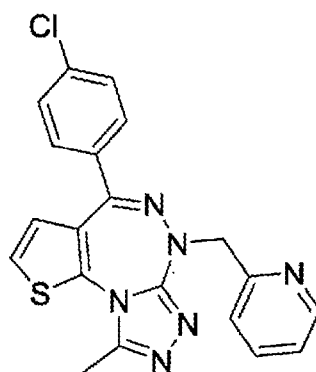


Rendimiento: 19 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,56 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 5,85$ Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 5,48$ Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,75, 1,46$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 1,46$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 407,00.

Compuesto del Ejemplo 62:

4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4 -c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 92]



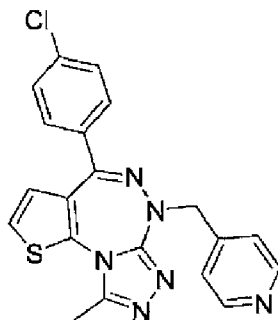
Rendimiento: 10 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,65 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,30 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 3,91 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 407,27.

5 Compuesto del Ejemplo 63:

4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4 -c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 93]

10



Rendimiento: 16 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,57 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 6,89 (d, J = 5,85 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,48 Hz, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 407,11.

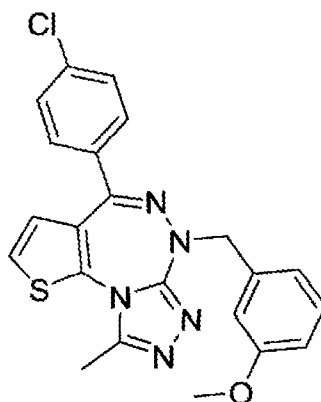
15

Compuesto del Ejemplo 64:

4-(4-clorofenil)-6-(3-metoxibencil)-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 94]

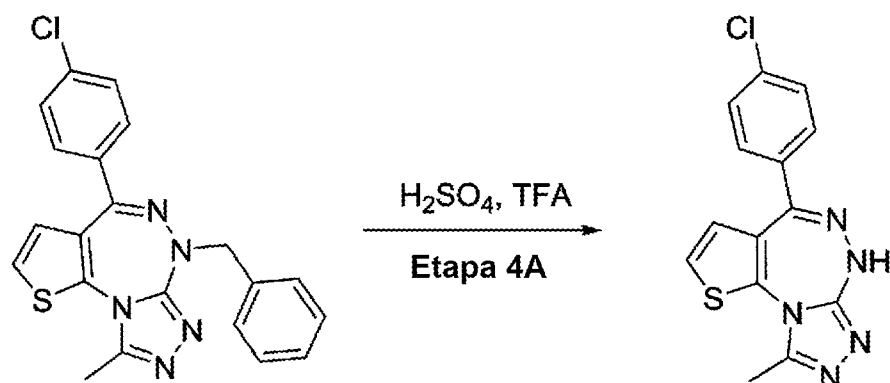
20



Rendimiento: 41 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,56 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,85 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 436,22.

25 Compuesto del Ejemplo 59: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 95]

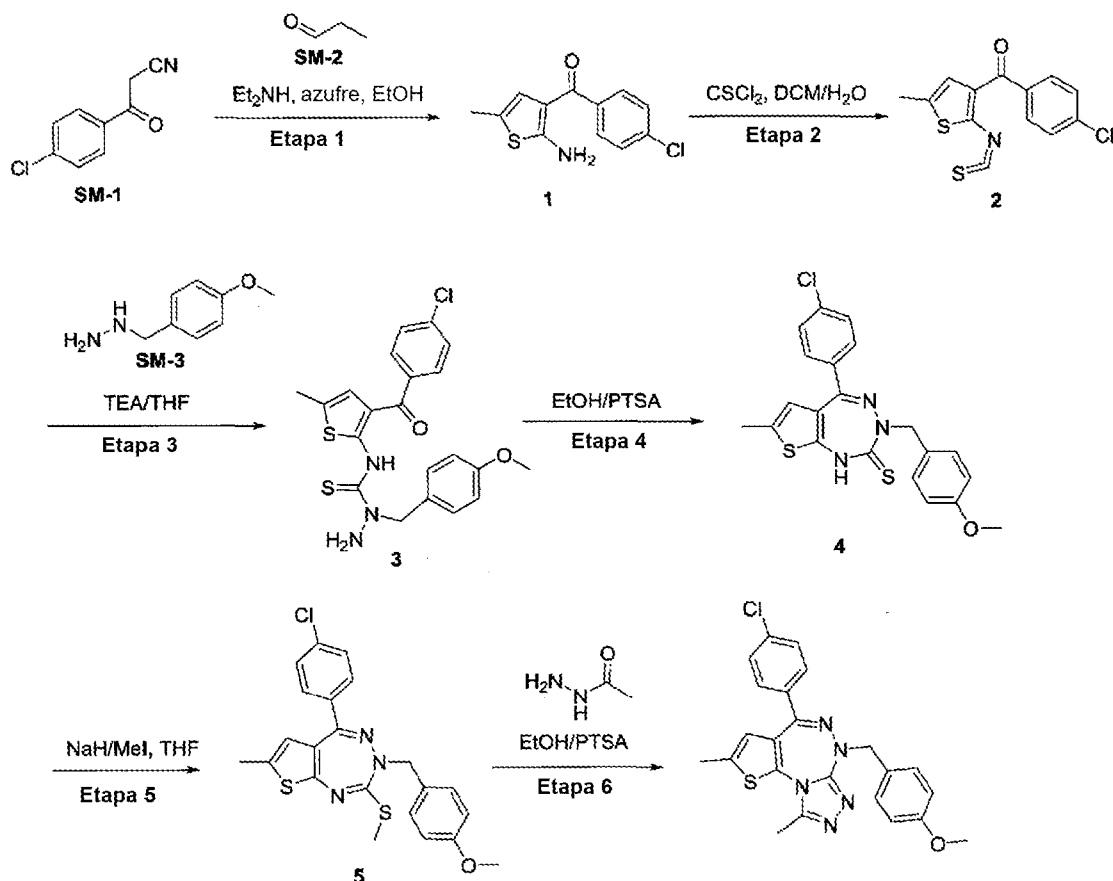


- 5 A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 60 (300 mg, 0,74 mmol) en TFA (3 ml) se le añadió H_2SO_4 (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para hacerla básica con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó
- 10 por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con metanol al 3 %/diclorometano) para obtener el compuesto del Ejemplo 59 (200 mg, LC-MS: 92 %). Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 59 (85 mg, rendimiento: 36 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 Rendimiento: 36 %, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,52 (s, 3H), 6,77 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 7,51 (s, 3H), 7,57 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 9,92 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 316,08.

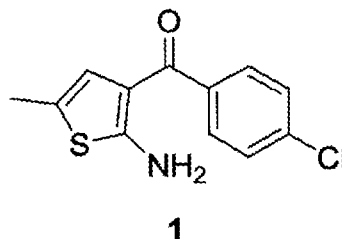
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 65

[Fórmula 96]



Etapla 1: Síntesis de (2-amino-5-metiltiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 97]

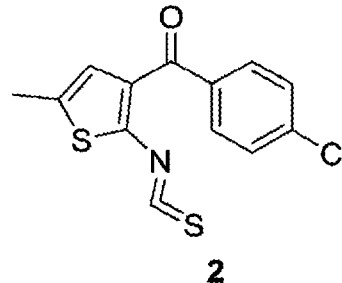


A una solución de SM-1 (5 g, 27,93 mmol) en etanol (50 ml) se le añadieron azufre (890 mg, 27,93 mmol), propionaldehído (1,62 mg, 27,93 mmol) y dietilamina (7,75 ml, 55,85 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 2,2 g del Intermedio 1.

Rendimiento: 31 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,9 (s a, 2H), 6,4 (s, 1H), 2,2 (s, 3H) y LC-MS (M+H): 252,07.

Etapla 2: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianato-5-metiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

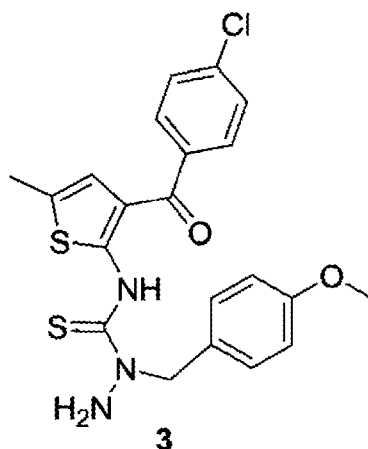
[Fórmula 98]



A una solución de tiofosgeno (0,1 ml, 1,03 mmol) en agua (3 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (200 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 180 mg del Intermedio 2. El Intermedio 2 (LC-MS(M+H): 293,99) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoil)-5-metiltiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

[Fórmula 99]

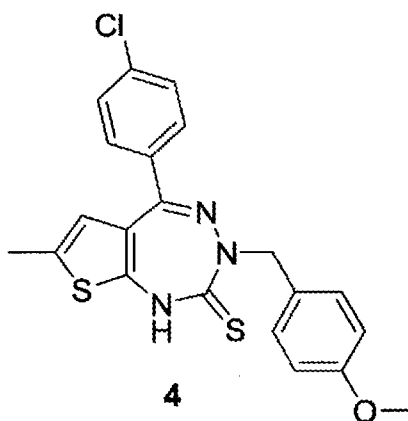


A una solución del Intermedio 2 (300 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,07 mmol) seguido de (4-metoxibencil)hidrazina·HCl (155 mg, 1,02 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con hexano para obtener 200 mg del Intermedio 3.

Rendimiento: 44 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,6 (s a, 2H), 7,78-7,6 (m, 4H), 7,41-7,24 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,3 (s, 3H) y LC-MS (M+H): 445,99.

Etapa 4: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione (Intermedio 4)

[Fórmula 100]

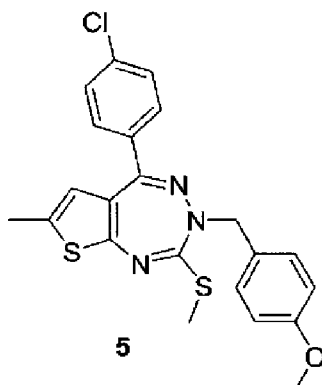


A una solución agitada del Intermedio 3 (2 g, 4,49 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener 900 mg del Intermedio 4.

Rendimiento: 47 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,1 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,38 (s, 3H) y LC-MS (M+H): 428,26.

Etapa 5: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 101]

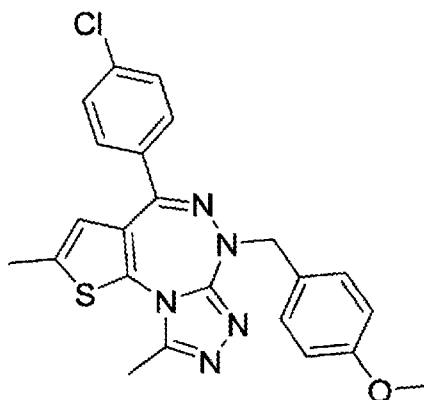


5 A una solución agitada del Intermedio 4 (200 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió NaH (21 mg, 0,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió yoduro de metilo (0,03 mg, 0,5 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 80 mg del Intermedio 5.

Rendimiento: 39 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,33-7,2 (m, 5H), 6,85 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 6,23 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), LC-MS (M+H): 442,27.

15 Etapa 6: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-2,9-dimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 65)

[Fórmula 102]

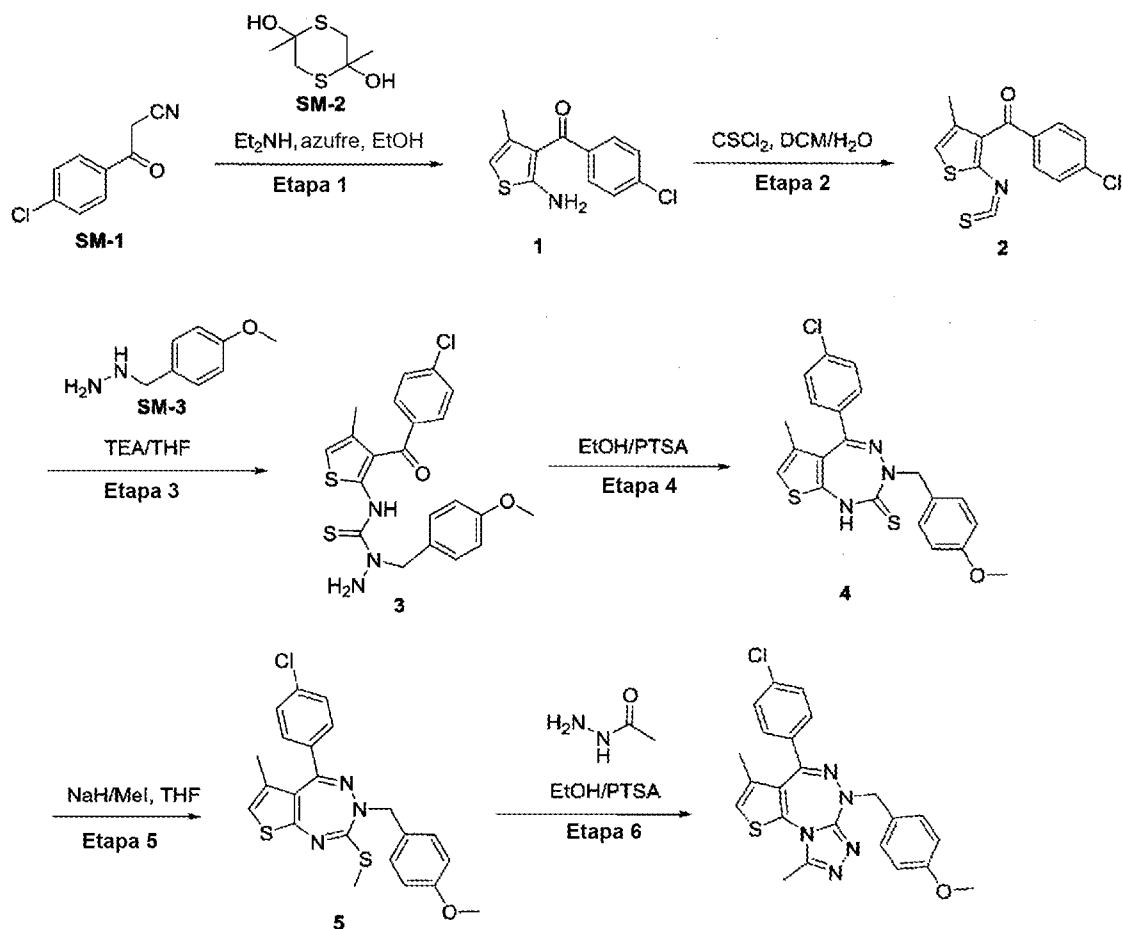


20 A una solución agitada del Intermedio 5 (500 mg, 1,13 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron acético hidrazida (525 mg, 3,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 40 %: hexano) para obtener el compuesto del Ejemplo 65 (480 mg, pureza por LCMS: 58 %), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 130 mg del compuesto del Ejemplo 65.

25 Rendimiento: 32 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,36 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,31 (s a, 4H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,47 (s, 3H) y LC-MS: (M+H): 450,02.

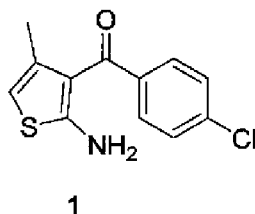
30 Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 66

[Fórmula 103]



Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4-metiltiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 104]



5

10

15

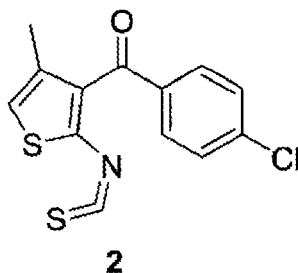
A una solución de SM-1 (2 g, 11,13 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron SM-2 (1 g, 5,56 mmol) y dietilamina (1,2 ml, 11,62 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 550 mg del Intermedio 1.

Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,55 (d, $J = 0,98$ Hz, 3H), 5,97 (d, $J = 0,98$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 8,06 (s, 2H) y LC-MS: (M+H): 252,07.

20

Etapa 2: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianato-4-metiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 105]

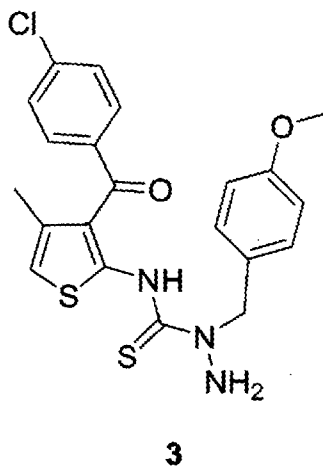


A una solución de tiofosgeno (0,48 ml, 6,18 mmol) en agua (6 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (1,2 g, 4,76 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 15%: hexano) para obtener 530 mg del Intermedio 2.

Rendimiento: 38 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,07 Hz, 1H) y LC-MS (M+H): 294,08.

Etapas 3: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoyl)-4-metiltiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

[Fórmula 106]

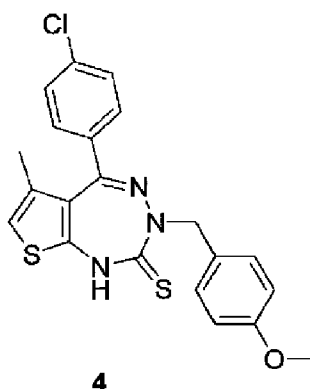


A una solución agitada del Intermedio 2 (700 mg, 2,38 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió trietilamina (0,3 ml, 2,38 mmol), seguido de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (449 mg, 3,28 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con hexano para obtener 600 mg del Intermedio 3.

Rendimiento: 56 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,64 (d, J = 0,98 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,58 (s, 3H), 9,93 (s a, 1H) y LC-MS (M+H): 446,23.

Etapas 4: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione (Intermedio 4)

[Fórmula 107]

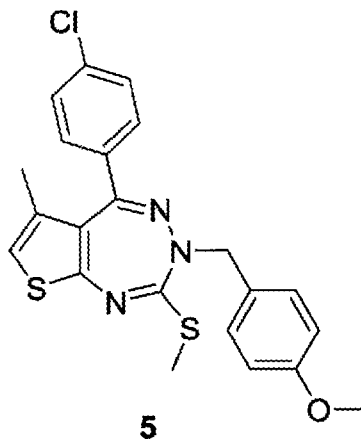
**4**

5 A una solución del Intermedio 3 (600 mg, 1,34 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (46 mg, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener 300 mg del Intermedio 4.

10 Rendimiento: 52 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,04 (s a, 2H), 6,82-6,91 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 11,06 (s, 1H) y LC-MS (M+H): 428,19.

15 Etapa 5: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-metil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 108]

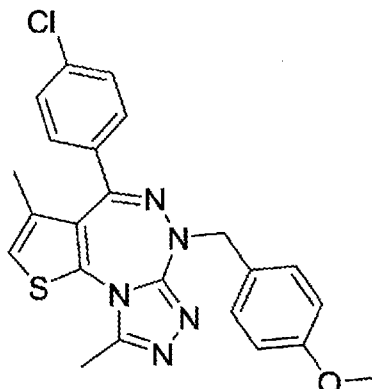
**5**

20 A una solución agitada del Intermedio 4 (300 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (34 mg, 1,4 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,05 ml, 0,77 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 290 mg del Intermedio 5.

25 Rendimiento: 94 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,67 (s a, 2H), 6,90 (d a, J = 6,58 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,41 Hz, 2H) y LC-MS (M+H): 442,23.

30 Etapa 6: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-3,9-dimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 66)

[Fórmula 109]

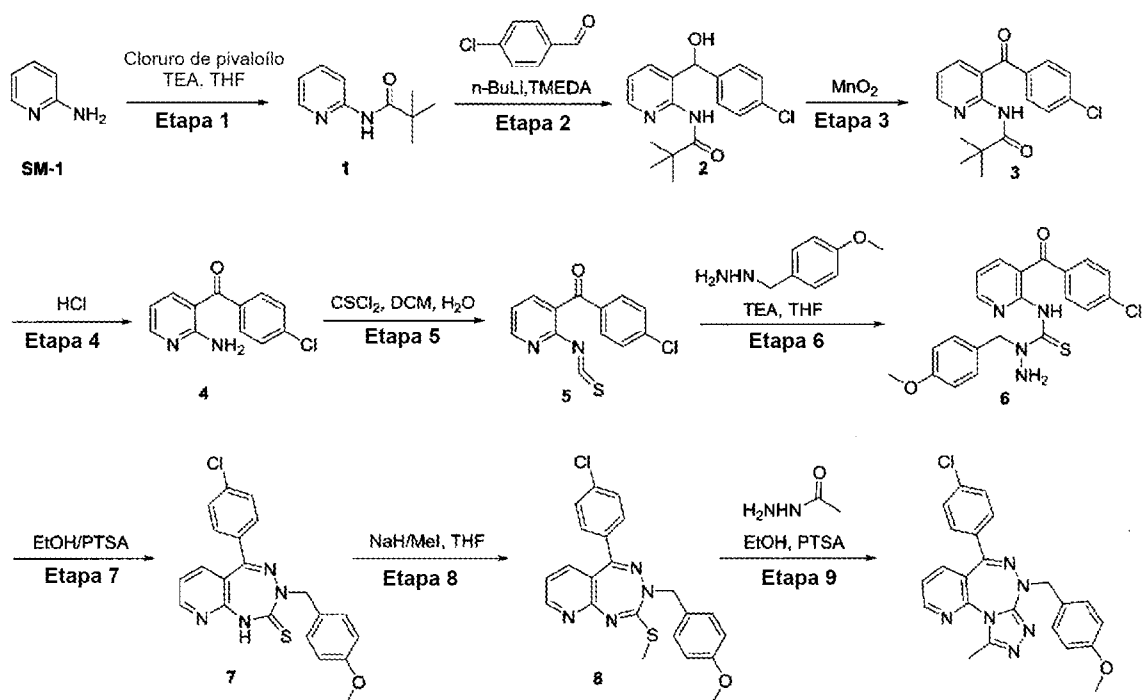


A una solución agitada del Intermedio 5 (290 mg, 0,65 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron acético hidrazida (241 mg, 3,25 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (22 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 300 mg del compuesto del Ejemplo 66.

Rendimiento: 16 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,80 Hz, 2H) y LC-MS (M+H): 449,95.

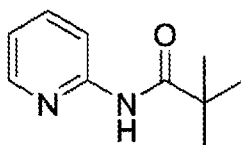
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 67

[Fórmula 110]



Etapa 1: Síntesis de N-(piridin-2-il)pivalamida (Intermedio 1)

[Fórmula 111]

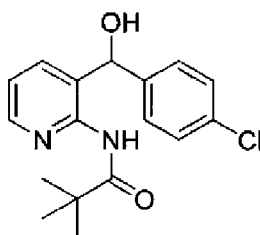
**1**

A una solución de SM-1 (2 g, 21,25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron cloruro de pivaloilo (2,6 ml, 21,46 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 11,62 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 500 mg del Intermedio 1 (550 mg, R: 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El intermedio 1 se confirmó por ^1H RMN y LC-MS.

Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 9H), 7,09 (dd, $J = 6,76, 5,30$ Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 8,28-8,34 (m, 1H), 9,73 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 179,29.

Etapas 2: Síntesis de N-(3-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piridin-2-il)pivalamida (Intermedio 2)

[Fórmula 112]

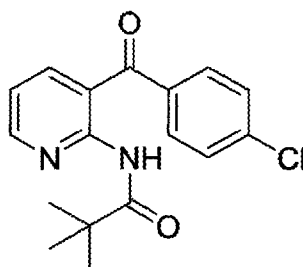
**2**

A una solución del Intermedio 1 (500 mg, 3,06 mmol) y TMEDA (0,9 ml, 9,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil litio (1,6 M, 5,75 ml, 9,20 mmol) a -78°C , y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la misma se le añadió una solución de 4-clorobenzaldehído (1,29 g, 9,20 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -70°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 50 %: hexano) para obtener 140 mg del Intermedio 2.

Rendimiento: 16 %, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (s, 7H), 5,80 (d, $J = 4,77$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,86 (dd, $J = 7,70, 1,83$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 4,77, 1,83$ Hz, 1H), 9,45 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 319,28.

Etapas 3: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoil)piridin-2-il)pivalamida (Intermedio 3)

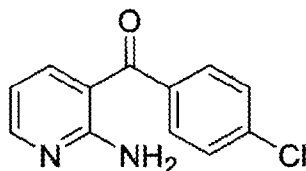
[Fórmula 113]

**3**

A una solución del Intermedio 2 (140 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió dióxido de manganeso (880 mg, 10,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 80 mg del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 317,13 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de (2-aminopiridin-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 4)

[Fórmula 114]



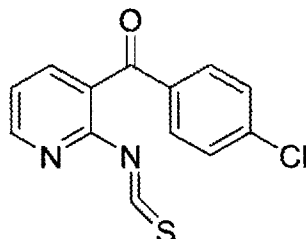
4

A una solución del Intermedio 3 (80 mg, 0,25 mmol) en agua (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se hizo básico con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 50 mg del Intermedio 4.

Rendimiento: 86 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,62 (dd, J = 7,83, 4,89 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 6H), 7,67 (dd, J = 7,83, 1,96 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 4,89, 1,96 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 233,06.

Etapa 5: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianatopiridin-3-il)metanona (Intermedio 5)

[Fórmula 115]



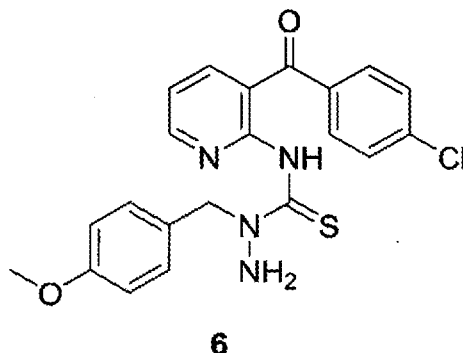
5

A una solución de tiofosgeno (0,84 ml, 11,17 mmol) en agua (15 ml) se le añadió una solución del Intermedio 4 (2 g, 8,59 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener 1 g del Intermedio 5.

Rendimiento: 43 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (dd, J = 7,83, 4,89 Hz, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 7,83, 1,47 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 275,02.

Etapa 6: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoil)piridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazinacarbotoioamida (Intermedio 6)

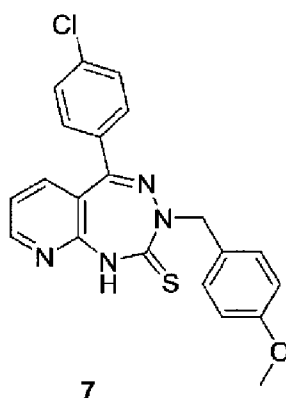
[Fórmula 116]



A una solución del Intermedio 5 (1 g, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió (4-metoxibencil)hidrazina (552 mg, 3,63 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con hexano para obtener 1,4 g del Intermedio 6 (LC-MS: 57 %), que se confirmó por LC-MS (M+1): 426,99 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-1H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione (Intermedio 7)

[Fórmula 117]

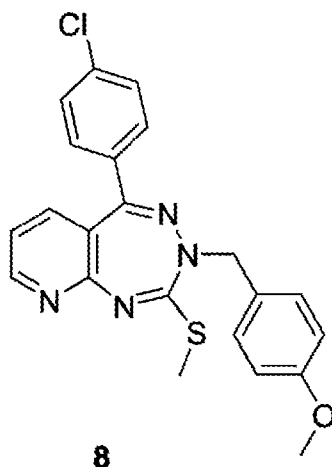


A una solución del Intermedio 6 (1,4 g, LC-MS: 57 %) en etanol (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (113 mg, 0,65 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con acetato de etilo al 10 %/diclorometano para obtener 380 mg del Intermedio 7.

Rendimiento: 56 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,31 Hz, 3H), 8,51 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 409,22.

Etapa 8: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-2-(metiltio)-3H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 8)

[Fórmula 118]

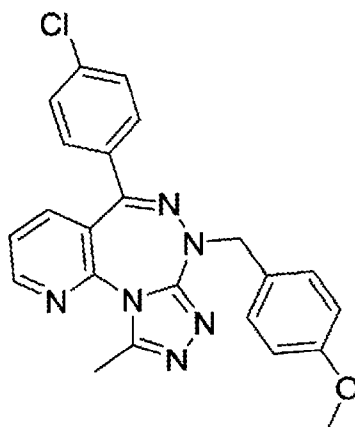


A una solución del Intermedio 7 (350 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (42 mg, 1,71 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,06 ml, 1,79 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 355 mg de un compuesto en bruto del Intermedio 8.

Rendimiento: 96 %; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,83, 4,89$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,44 (dd, $J = 7,83, 1,96$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 8,57 (dd, $J = 4,65, 1,71$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 423,26.

Etapas 9: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-7-(4-metoxibencil)-10-metil-7H-pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 67)

[Fórmula 119]

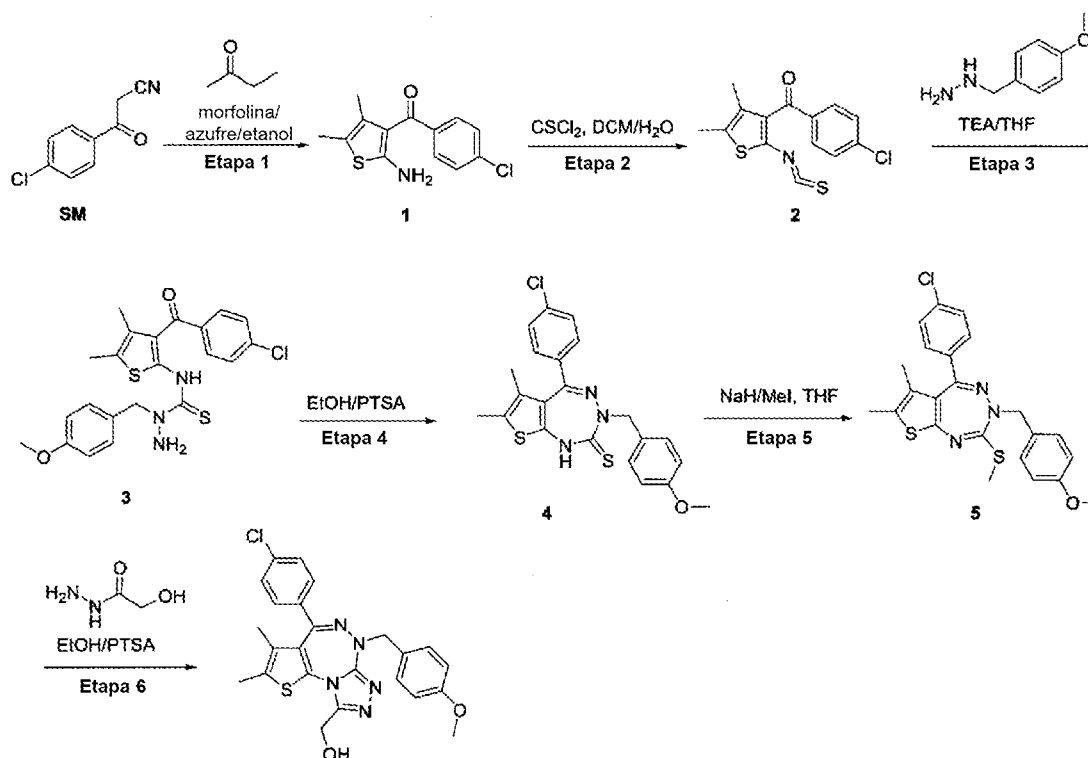


A una solución del Intermedio 8 (350 mg, 0,82 mmol) en etanol (30 ml) se le añadieron acetohidrazida (295 mg, 4,1 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (28 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 130 mg del compuesto del Ejemplo 67.

Rendimiento: 37 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,70 (dd, $J = 7,83, 1,96$ Hz, 1H), 8,73 (dd, $J = 4,65, 1,71$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 431,19.

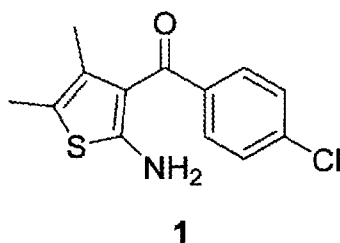
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 68

[Fórmula 120]



5 Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 121]

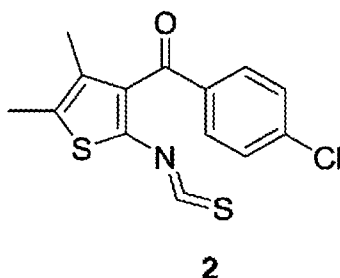


10 A una solución de SM (1 g, 5,56 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron butan-2-ona (0,5 ml, 5,56 mmol), azufre (178 mg, 5,56 mmol) y morfolina (0,45 ml, 5,56 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener el Intermedio 1 (800 mg).

Rendimiento: 54 %, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,88 (s a, 2H) y LC-MS ($M+1$): 266,06.

20 Etapa 2: Síntesis de (4-clorofenil)(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 122]

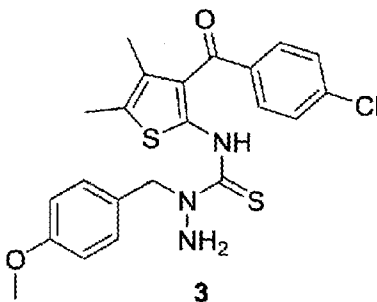


A una solución de tiofosgeno (0,3 ml, 3,92 mmol) en agua (10 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (800 mg, 3,01 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituroó con hexano para obtener el Intermedio 2 (750 mg).

Rendimiento: 81 %, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 308,16.

Etapas 3: Síntesis de N-(3-(4-clorobenzoyl)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(4-metoxibencil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

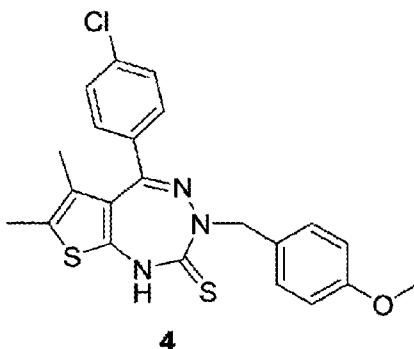
[Fórmula 123]



A una solución del Intermedio 2 (750 mg, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió trietilamina (0,68 ml, 4,87 mmol), seguido de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (553 mg, 2,93 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el Intermedio 3 (650 mg), que se confirmó por LC-MS (M+1): 460,19 y se usó en la siguiente etapa sin formación adicional.

Etapas 4: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tionea (Intermedio 4)

[Fórmula 124]

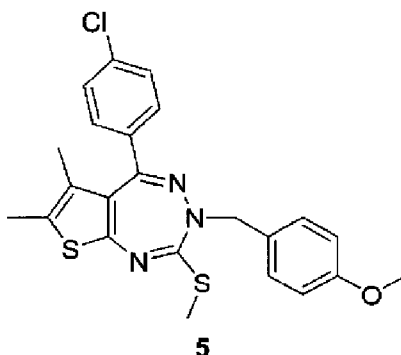


A una solución del Intermedio 3 (650 mg, 1,41 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (24 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener el Intermedio 4 (450 mg).

Rendimiento: 72 %, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,01 (s a, 2H), 6,87 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 11,00 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 442,23.

Etapas 5: Síntesis de 5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 125]

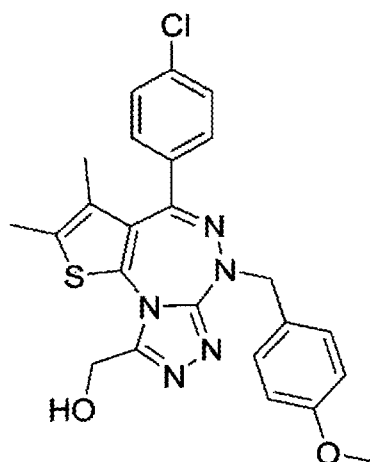


A una solución del Intermedio 4 (450 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió NaH (45 mg, 1,12 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,07 ml, 1,12 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener el Intermedio 5 (310 mg).

Rendimiento: 67 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,70 (s a, 2H), 6,89 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 2H) y LC-MS (M+1): 456,27.

Etapas 6: Síntesis de (4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-9-il)metanol (compuesto del Ejemplo 68)

[Fórmula 126]

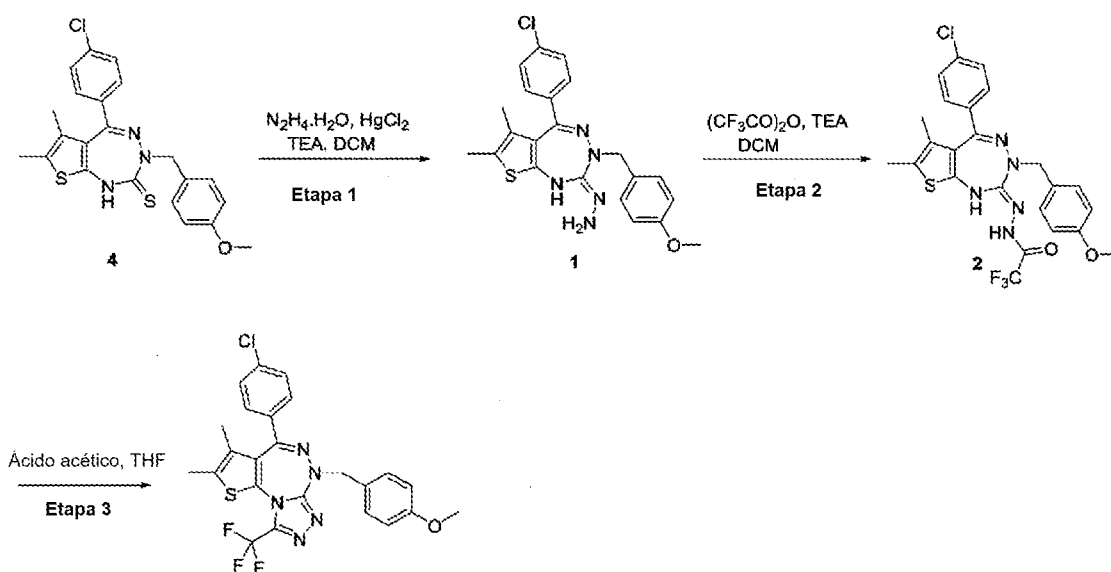


A una solución del Intermedio 5 (310 mg, 0,68 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron 2-hidroxiacetohidrazida (306 mg, 3,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (24 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con metanol al 3 %/diclorometano) para obtener 400 mg de un compuesto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 68 (68 mg).

Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,58 (dd, $J = 13,21$, 6,36 Hz, 1H), 4,66-4,76 (m, 2H), 4,96 (d, $J = 13,21$ Hz, 1H), 5,79 (t, $J = 5,38$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,56$, 1,71 Hz, 4H), 7,50 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H) y LC-MS ($M+1$): 480,01.

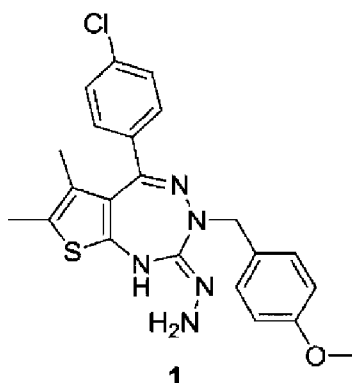
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 69

[Fórmula 127]



Etapa 1: Síntesis de (E)-5-(4-clorofenil)-2-hidrazino-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 1)

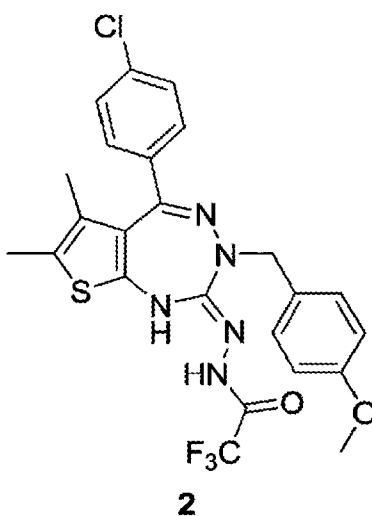
[Fórmula 128]



- 5 A una solución de hidrazina monohidrato (0,04 ml, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron el Intermedio 4 (100 mg, 0,22 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,13 mmol) y HgCl_2 (154 mg, 0,56 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un Intermedio 1 en bruto (80 mg), que se confirmó por LC-MS
- 10 (M+1): 440,17 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de (E)-N'-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,7-dimetil-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-ilideno)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (Intermedio 2)

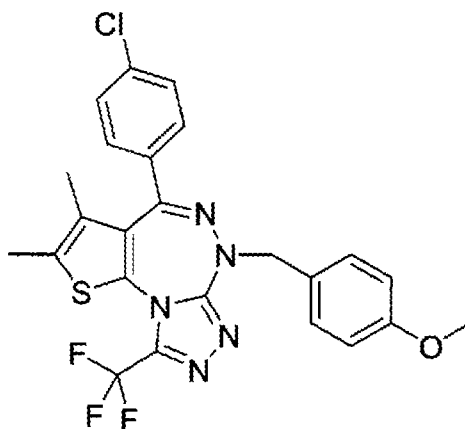
[Fórmula 129]



- 15 A una solución del Intermedio 1 (80 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmol) y ácido trifluoroacético anhidro (0,03 ml, 0,21 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un Intermedio 2 en bruto (80 mg), que se confirmó por LC-MS (M+1): 536,15 y se usó sin purificación adicional.
- 20

- 25 Etapa 3: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-9-(trifluorometil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 69)

[Fórmula 130]

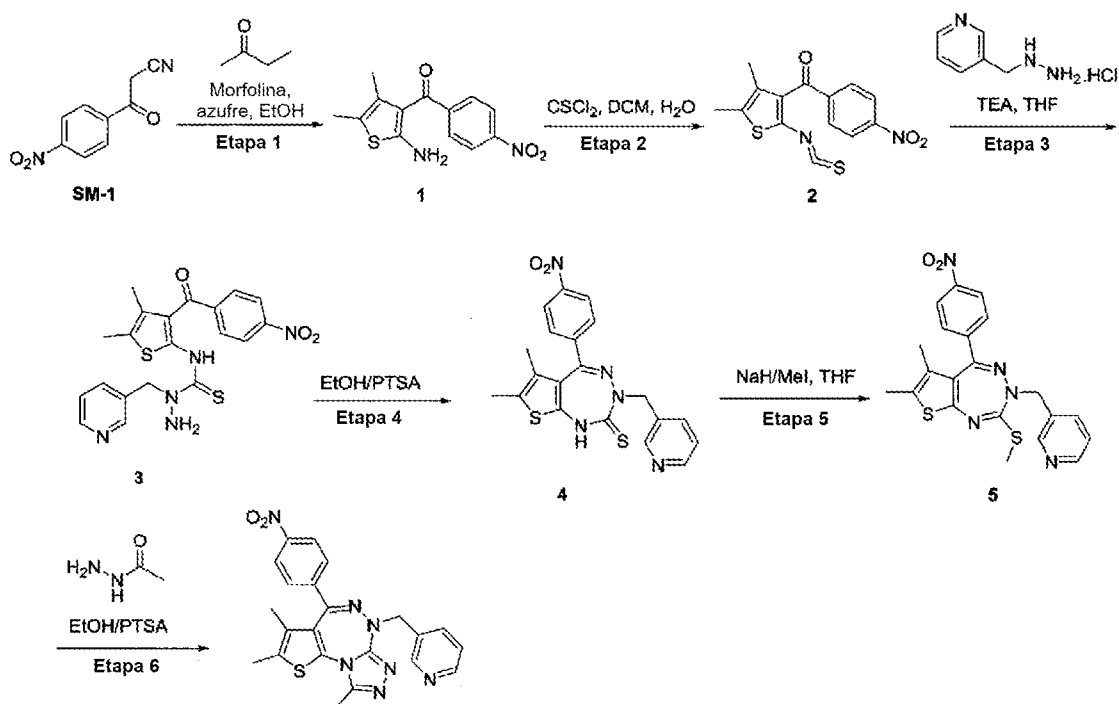


A una solución agitada del Intermedio 2 (400 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió ácido acético (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 69 (51 mg).

- 10 Rendimiento: 20 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,88 (d, $J = 13,69$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 13,69$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,27-7,37 (m, 6H) y LC-MS ($M+1$): 518,20.

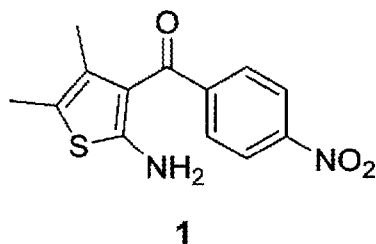
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 70

[Fórmula 131]



Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-nitrofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 132]

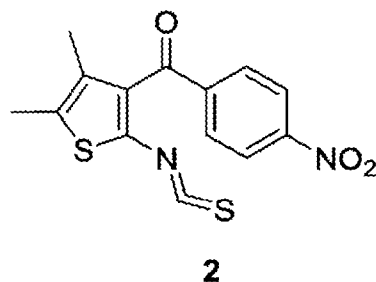


A una solución de SM-1 (5 g, 29,39 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron butan-2-ona (2,1 g, 29,39 mmol), azufre (940 mg, 29,39 mmol) y morfolina (2,5 ml, 29,39 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 1,2 g del Intermedio 1.

Rendimiento: 17 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 7,64 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 8,27-8,29 (m, 4H) y LC-MS (M+1): 277,3.

Etapa 2: Síntesis de (2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-nitrofenil)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 133]

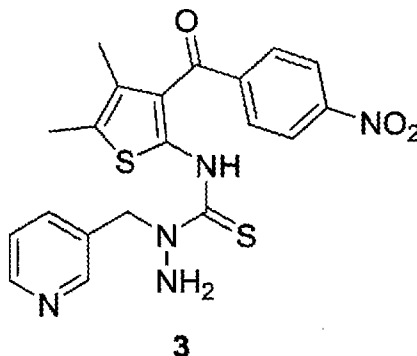


A una solución de tiofosgeno (0,43 ml, 5,6 mmol) en agua (5 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (1,2 g, 4,32 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con diclorometano) para obtener el Intermedio 2 (600 mg).

Rendimiento: 43 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,40 (d, J = 8,80 Hz, 2H) y LC-MS (M+1): Masa no ionizada.

Etapa 3: Síntesis de N-(4,5-dimetil-3-(4-nitrobenzoyl)tiofen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

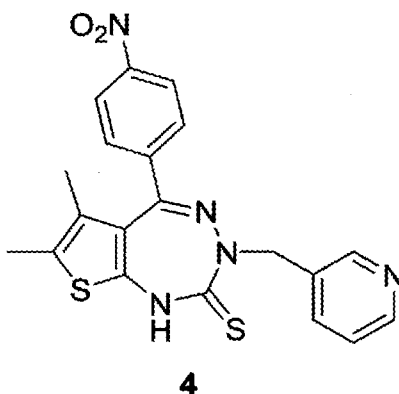
[Fórmula 134]



A una solución del Intermedio 2 (1,3 g, 4,08 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió trietilamina (0,26 ml, 4,49 mmol), seguido de SM-3 (712 mg, 4,49 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con hexano para obtener el Intermedio 3 (1,5 g), que se confirmó por LC-MS (M+1): 442,19 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 6,7-dimetil-5-(4-nitrofenil)-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione (Intermedio 4)

[Fórmula 135]

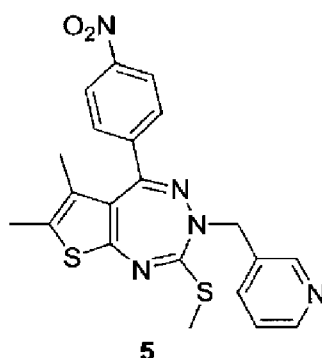


A una solución del Intermedio 3 (1,5 g, 3,4 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (117 mg, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %: hexano) para obtener un compuesto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para obtener el Intermedio 4 (260 mg).

Rendimiento: 18 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,13 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 3H), 8,38-8,43 (m, 3H).

Etapa 5: Síntesis de 6,7-dimetil-2-(metiltio)-5-(4-nitrofenil)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

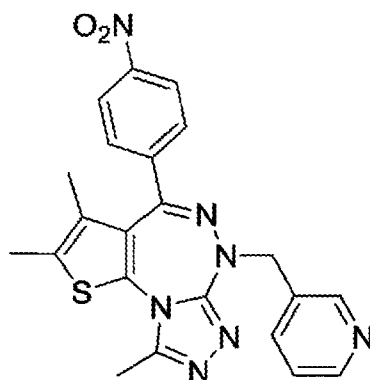
[Fórmula 136]



- 5 A una solución del Intermedio 4 (500 mg, LC-MS: 26 %) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió NaH (57 mg, 2,34 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,09 ml, 1,41 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto del Intermedio 5 (550 mg, LC-MS: 24 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de 2,3,9-trimetil-4-(4-nitrofenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina

[Fórmula 137]

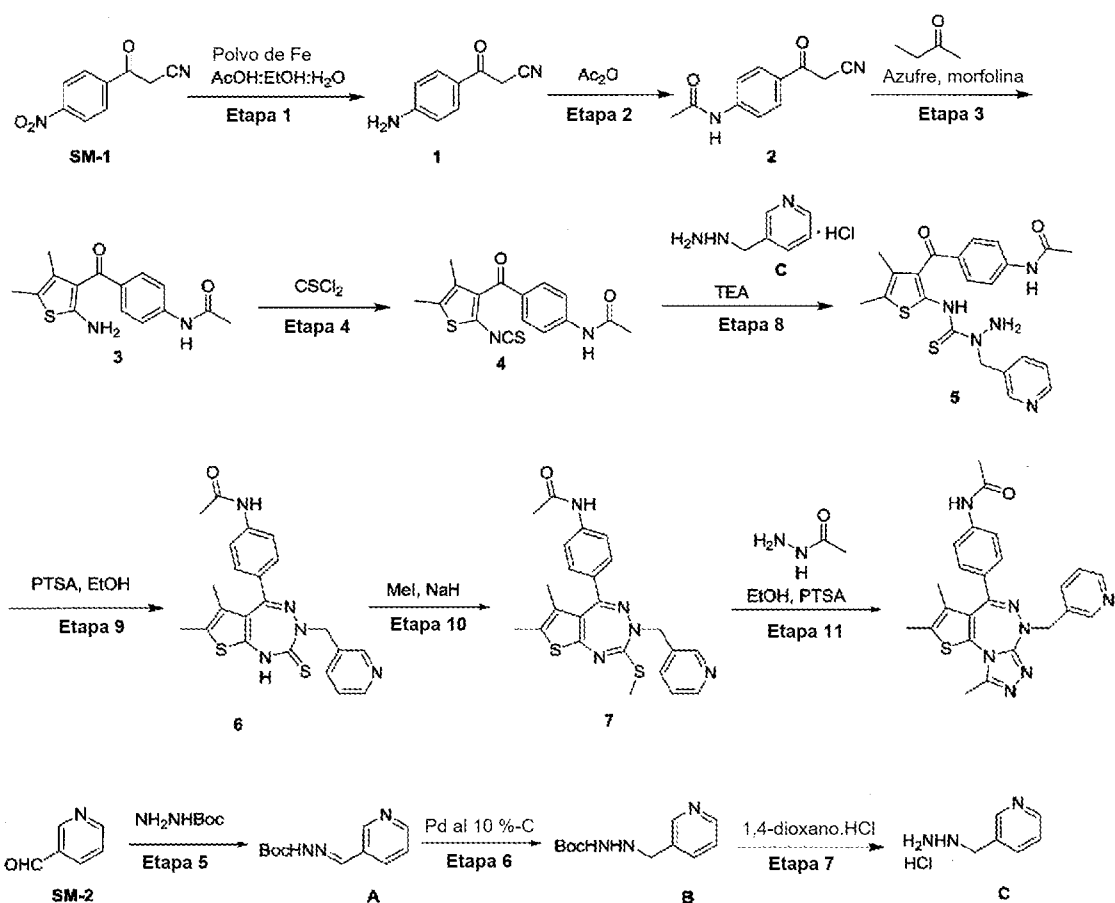


- 20 A una solución del Intermedio 5 (550 mg, LC-MS: 24 %) en etanol (50 ml) se le añadieron acetohidrazida (462 mg, 6,25 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (43 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 70 (58 mg).

25 R: 43 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,87 (d, J = 14,18 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,80-7,86 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,50 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,96 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 446,4.

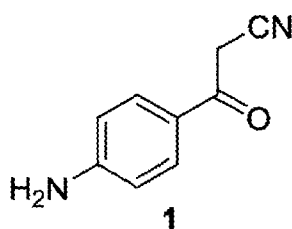
- 30 Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 71

[Fórmula 138]



Etapa 1: Síntesis de 3-(4-aminofenil)-3-oxopropanonitrilo (Intermedio 1)

[Fórmula 139]



5

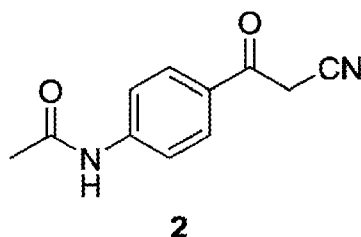
A una solución de SM (1 g, 5,2 mmol) en ácido acético:EtOH:agua (1:1:0,5, 35 ml) se le añadió en porciones polvo de hierro (3,89 g, 12,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 1 (400 mg).

Rendimiento: 48 %, $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,47 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,31 Hz, 2H) y LC-MS ($\text{M}+1$): 161,05.

15

Etapa 2: Síntesis de N-(4-(2-cianoacetil)fenil)acetamida Intermedio 2)

[Fórmula 140]

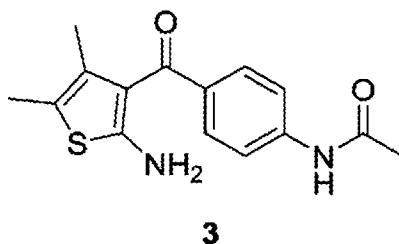


A una solución de anhídrido acético enfriado (0 °C) (1,2 ml) se le añadió el Intermedio 1 (300 mg, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se diluyó con agua helada, y el líquido se hizo básico con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se filtró a través de un embudo Buechner. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener el Intermedio 2 (200 mg).

Rendimiento: 53 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 10,36 (s, 1H) y LC-MS: 203,09.

Etap 3: Síntesis de N-(4-(2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Intermedio 3)

[Fórmula 141]

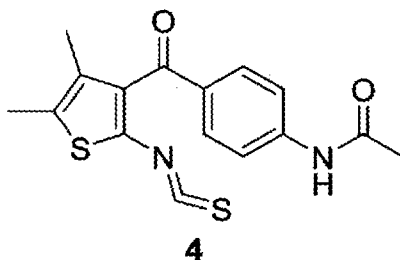


A una solución del Intermedio 2 (200 mg, 1 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron butan-2-ona (0,1 ml, 1 mmol), azufre (32 mg, 1 mmol) y morfolina (0,1 ml, 1 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener el Intermedio 3 (200 mg).

Rendimiento: 69 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 7,38 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 289,23.

Etap 4: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Intermedio 4)

[Fórmula 142]

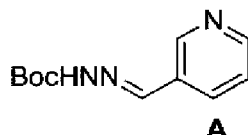


A una solución de tiofosgeno (0,04 ml, 0,52 mmol) en agua (5 ml) se le añadió una solución del Intermedio 3 (100 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con diclorometano) para obtener el Intermedio 4 (80 mg), que se confirmó por LC-MS (M+1): 331,16 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 5: Síntesis de 2-(piridin-3-ilmetileno)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (Compuesto A)

[Fórmula 143]

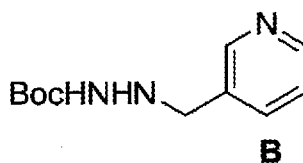


10 A una solución de SM-2 (58 g, 542 mmol) en metanol (600 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (86 g, 650 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituroó con éter dietílico para obtener el Compuesto A (100 g).

15 Rendimiento: 83 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (s, 9H), 7,31 (dd, J = 7,83, 4,89 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07-8,15 (m, 2H), 8,58 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,96 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 222,12.

20 Etapa 6: Síntesis de 2-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (Compuesto B)

[Fórmula 144]

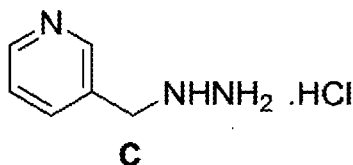


25 A una solución del Compuesto A (100 g, 452 mmol) en metanol (500 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (20 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno con una presión de globo de 344,74 kPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto B (70 g).

30 Rendimiento: 69 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 4,02 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 224,17.

Etapa 7: Síntesis de clorhidrato de 3-(hidrazinilmetil)piridina (Compuesto C)

[Fórmula 145]

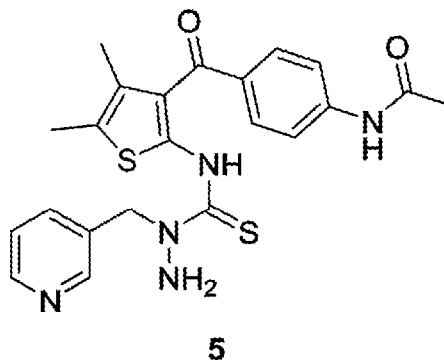


35 A una solución del Compuesto B (70 g, 313 mmol) en 1,4-dioxano (350 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 l) a 5 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto C (48 g).

40 Rendimiento: 96 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (s, 2H), 8,11 (dd, J = 8,07, 5,62 Hz, 1H), 8,33-8,42 (m, 2H), 8,67 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H) y LC-MS: No hubo ionización de la masa.

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(4,5-dimetil-2-(1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Intermedio 5)

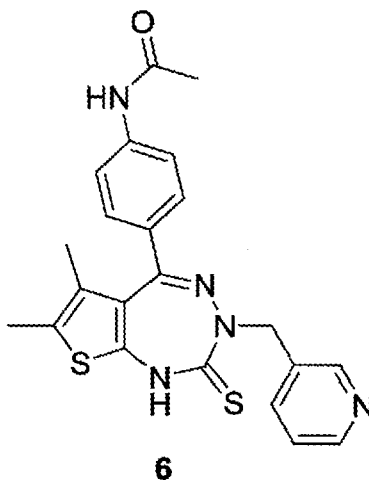
[Fórmula 146]



A una solución del Intermedio 4 (80 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,1 ml, 4,49 mmol), seguido del Compuesto C (71 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 20 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el Intermedio 5 (100 mg), que se confirmó por LC-MS (M+1): 454,2 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: Síntesis de N-(4-(6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Intermedio 6)

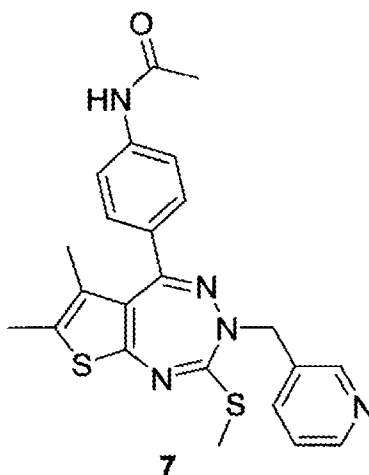
[Fórmula 147]



A una solución agitada del Intermedio 5 (600 mg, 1,32 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (23 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto del Intermedio 6 (500 mg), que se confirmó por LC-MS (M+1): 436,24 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10: Síntesis de N-(4-(6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Intermedio 7)

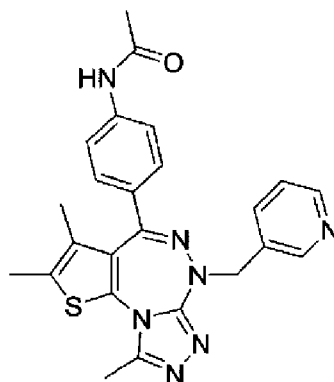
[Fórmula 148]



A una solución agitada del Intermedio 6 (20 g, LC-MS: 69 %) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añadió NaH (2,2 g, 55,17 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1,75 ml, 27,58 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto del Intermedio 7 (13 g), que se confirmó por LC-MS (M+1): 450,27 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 11: Síntesis de N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 71)

[Fórmula 149]

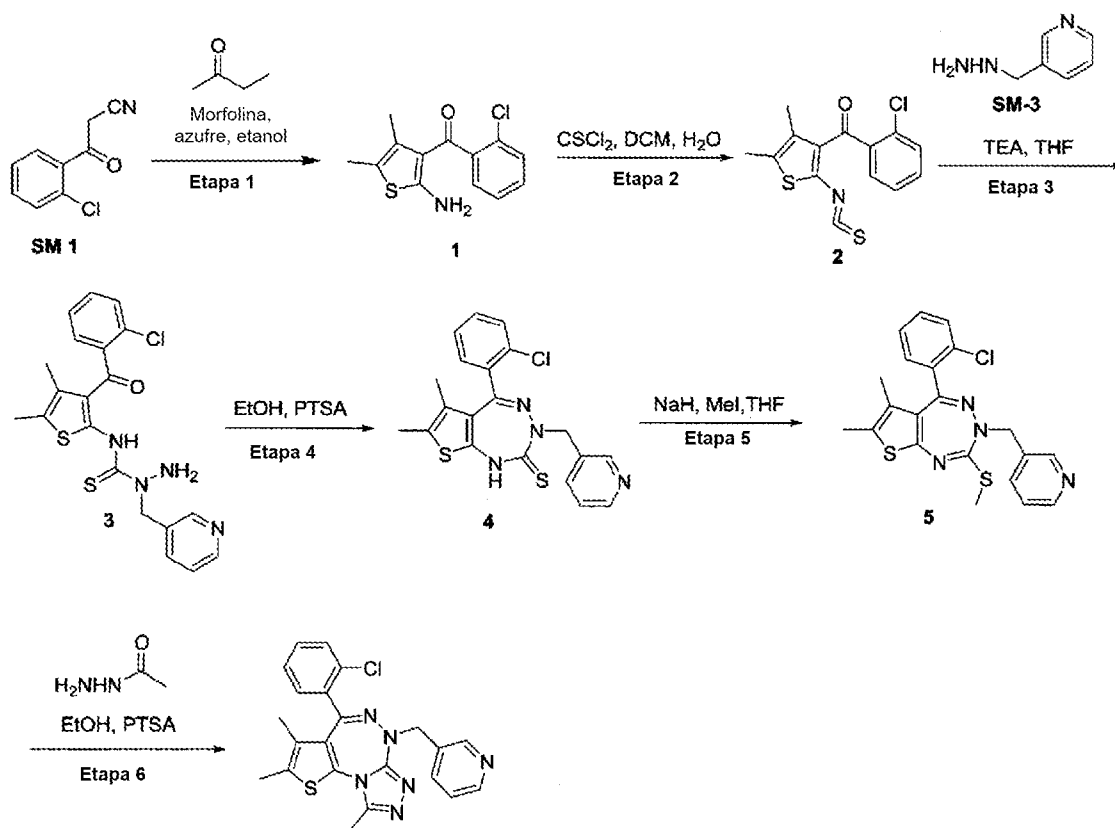


A una solución agitada del Intermedio 7 (9 g, LC-MS: 56 %) en etanol (500 ml) se le añadieron acetilhidrazina (2,96 g, 40,08 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (690 mg, 4 mmol), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 2,6 g de un compuesto en bruto (LC-MS: 48 %), que se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 71 (500 mg).

Rendimiento: 9,7 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,45, 4,82 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,77 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,12 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 456,11.

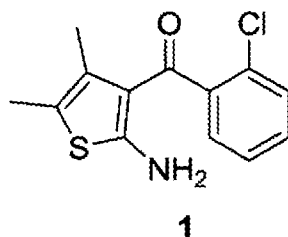
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 72

[Fórmula 150]



5 Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(2-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 151]

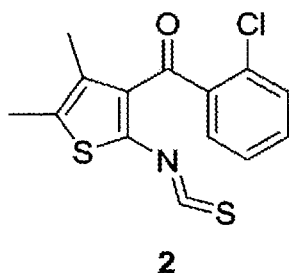


10 A una solución de SM1 (1 g, 5,56 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron butan-2-ona (0,5 ml, 5,56 mmol), azufre (178 mg, 5,56 mmol) y morfolina (0,45 ml, 5,56 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 400 mg del Intermedio 1 en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, R: 27 %). El Intermedio 1 se confirmó por ¹H RMN y LC-MS, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 R: 27 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 7,27 (dd, J = 7,09, 1,71 Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 3H), 8,58 (s, 2H) y LC-MS (M+1): 266,13.

20 Etapa 2: Síntesis de (2-clorofenil)(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

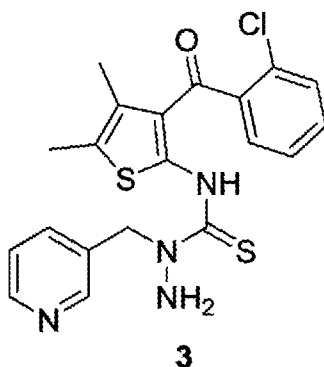
[Fórmula 152]



A una solución agitada de tiofosgeno (0,15 ml, 1,95 mmol) en agua (5 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (400 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituroó con hexano para obtener 300 mg del Intermedio 2, que se confirmó por LC-MS (M+1): 308,06 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de N-(3-(2-clorobenzoyl)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-I-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

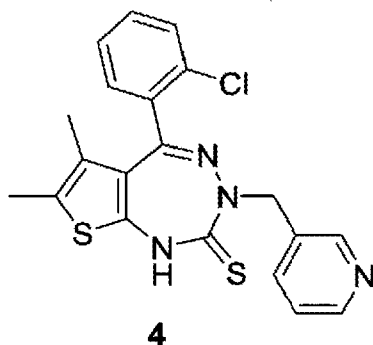
[Fórmula 153]



A una solución agitada del Intermedio 2 (300 mg, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió trietilamina (0,27 ml, 1,95 mmol), seguido de diclorhidrato de 3-(hidrazinilmetil)piridina (230 mg, 1,17 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 400 mg del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 431,11 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-(2-clorofenil)-6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tionea (Intermedio 4)

[Fórmula 154]

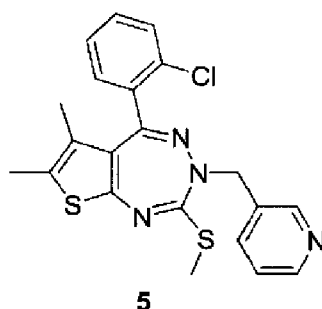


A una solución agitada del Intermedio 3 (1,8 g, 4,1 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,41 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 400 mg del Intermedio 4.

Rendimiento: 23 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,09 (s a, 2H), 6,84 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,45-8,57 (m, 2H), 11,36 (s, 1H)

Etapas 5: Síntesis de 5-(2-clorofenil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 155]

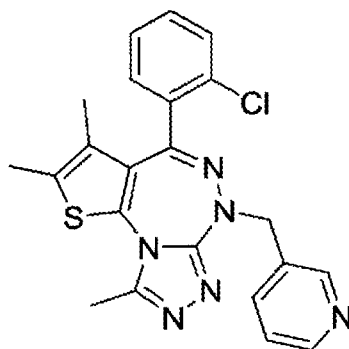


A una solución agitada del Intermedio 4 (400 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (43 mg, 1,06 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,06 ml, 1,06 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener 300 mg del Intermedio 5.

Rendimiento: 72 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,96 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 7,21, 1,71 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,74 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,47 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 427,19.

Etapas 6: Síntesis de 4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 72)

[Fórmula 156]



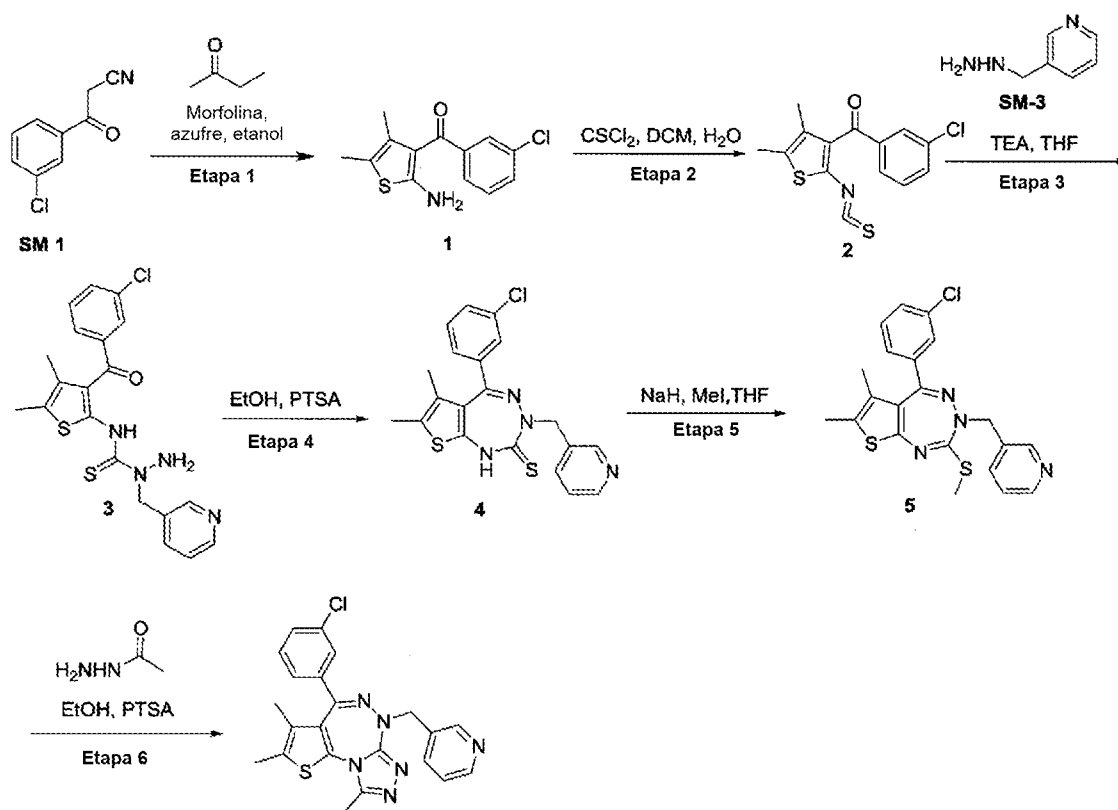
A una solución agitada del Intermedio 5 (300 mg, 0,7 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron acetohidrazida (260 mg, 3,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (24 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto del Ejemplo 72, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 160 mg de Ejemplo 72.

Rendimiento: 52 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,32 (d, J = 3,91 Hz, 3H), 7,83 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H) y LC-MS ($\text{M}+1$): 435,13.

5

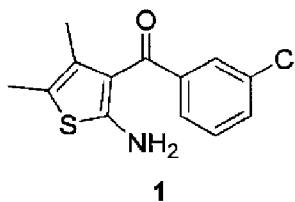
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 73

[Fórmula 157]



10 Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(3-clorofenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 158]



15

A una solución de SM1 (1 g, 5,56 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron butan-2-ona (0,5 ml, 5,56 mmol), azufre (178 mg, 5,56 mmol) y morfolina (0,45 ml, 5,56 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 20 %: hexano) para obtener 200 mg del Intermedio 1.

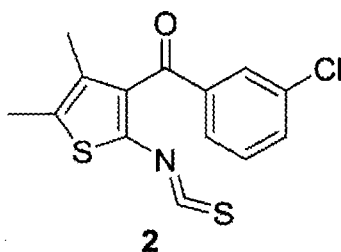
20

Rendimiento: 14 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,48 (d, J = 1,47 Hz, 1H) y LC-MS ($\text{M}+1$): 266,1

25

Etapa 2: Síntesis de (3-clorofenil)(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 159]

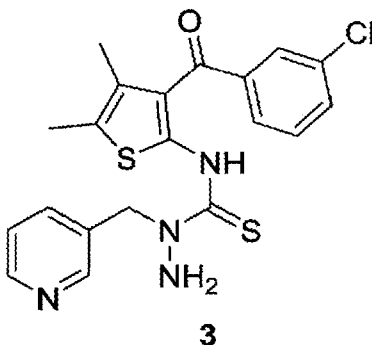


A una solución agitada de tiofosgeno (1 ml, 13,68 mmol) en agua (30 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (2,8 g, 10,52 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 2 g del Intermedio 2.

Rendimiento: 61 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,58 (dc, J = 7,89, 1,12 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,81 (t, J = 1,96 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 308,06.

Etapa 3: Síntesis de N-(3-(3-clorobenzoyl)-4,5-dimetiltiufen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoioamida (Intermedio 3)

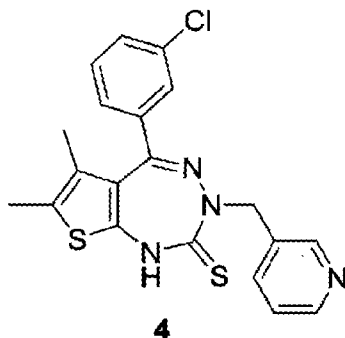
[Fórmula 160]



A una solución agitada del Intermedio 2 (2 g, 6,49 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió trietilamina (1,8 ml, 12,98 mmol), seguido de SM-2 (1,9 g, 9,74 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,54 g del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 431,18 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-(3-clorofenil)-6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tione (Intermedio 4)

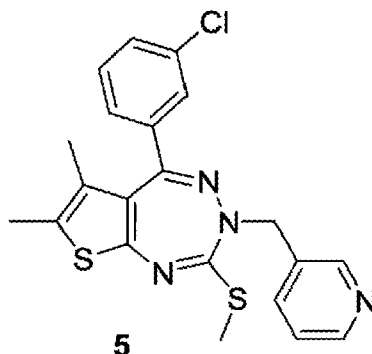
[Fórmula 161]



A una solución agitada del Intermedio 3 (1,5 g, 3,48 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 1,4 g del Intermedio 4, que se confirmó por LC-MS (M+1): 413,3 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Síntesis de 5-(3-clorofenil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 162]

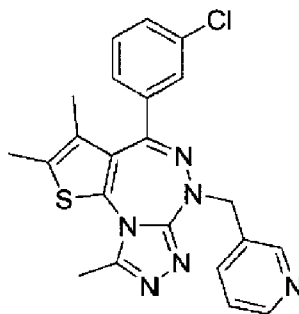


A una solución agitada del Intermedio 4 (1,4 g, 3,38 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (149 mg, 3,72 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,23 ml, 3,72 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %: hexano) para obtener 400 mg del Intermedio 5.

Rendimiento: 27 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,79 (s a, 2H), 7,07 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,66 (d, J = 0,98 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 427,10.

Etapa 6: Síntesis de 4-(3-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 73)

[Fórmula 163]



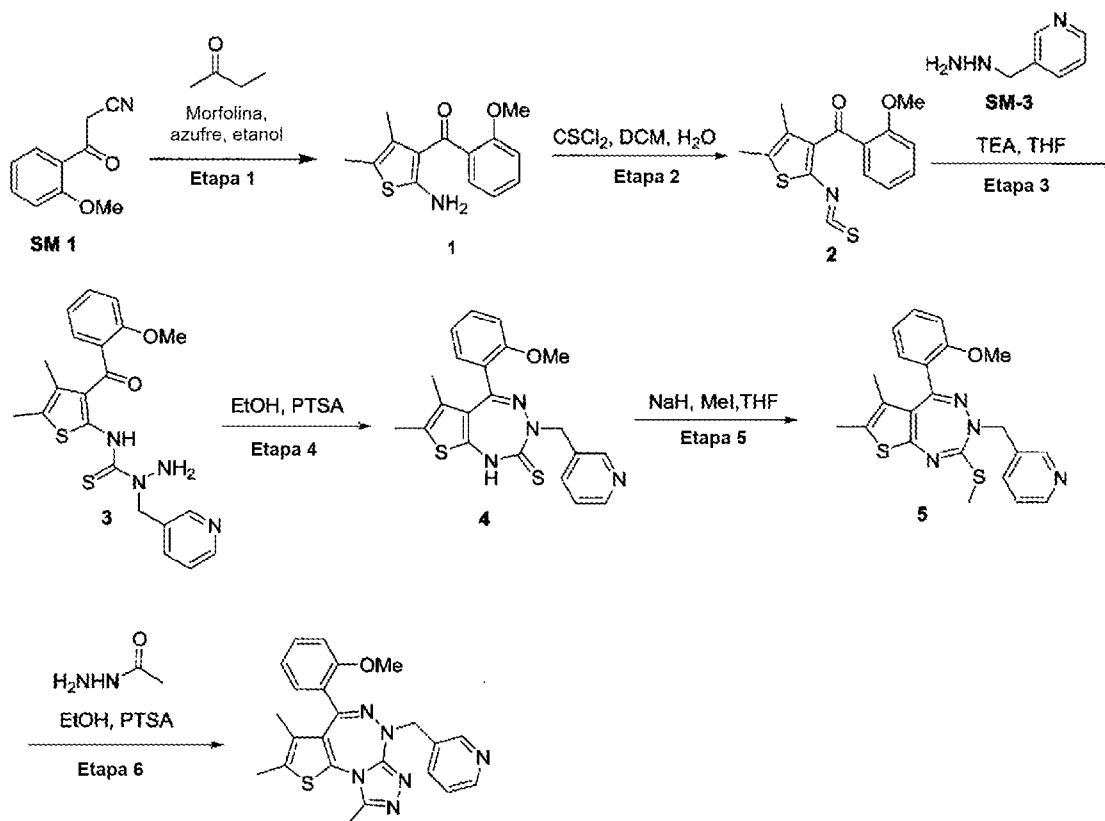
A una solución agitada del Intermedio 5 (400 mg, 0,93 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron acetohidrazida (346 mg, 4,68 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (32 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con metanol al 2 %/diclorometano) para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 200 mg del compuesto del Ejemplo 73.

Rendimiento: 49 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,13-5,18 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 4,89, 1,47$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 435,13.

5

Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 74

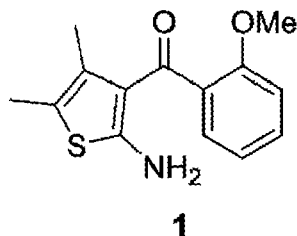
[Fórmula 164]



10

Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(2-metoxifenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 165]



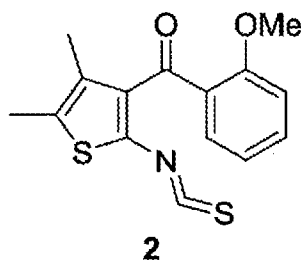
15

Una solución de SM1 (5 g, 28,54 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron butan-2-ona (2,46 g, 34,25 mmol), azufre (1 g, 34,25 mmol) y morfolina (2,98 g, 34,25 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 5 g del Intermedio 1, que se confirmó por LC-MS ($M+1$): 262,1 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 2: Síntesis de (2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)(2-metoxifenil)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 166]

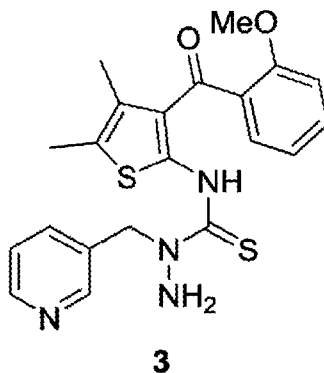


A una solución de tiofosgeno (1,5 ml, 20,77 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (5 g, 13,85 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 10 %: hexano) para obtener 3,5 g del Intermedio 2.

Rendimiento: 85 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,58, 1,71 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H) y LC-MS (M+1): 304,1.

Etapas 3: Síntesis de N-(3-(2-metoxibenzoil)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

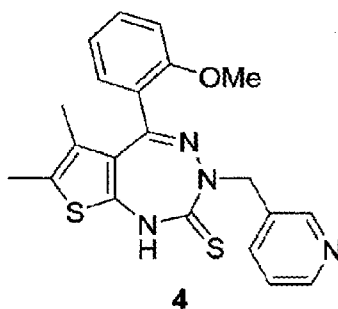
[Fórmula 167]



A una solución del Intermedio 2 (3,5 g, 11,55 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió trietilamina (3,2 ml, 23,1 mmol), seguido de SM-2 (2,75 g, 17,3 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 5 g del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 427,2 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 4: Síntesis de 5-(2-metoxifenil)-6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tionea (Intermedio 4)

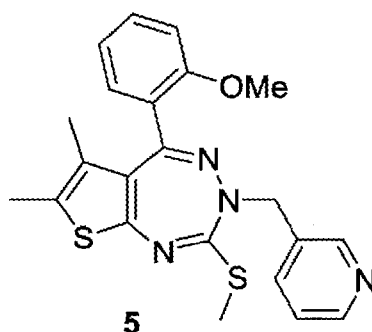
[Fórmula 168]



A una solución agitada del Intermedio 3 (5 g, 11,73 mmol) en etanol (300 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (403 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 3 g (LC-MS: 60 %) del Intermedio 4, que se confirmó por LC-MS (M+1): 409,2 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Síntesis de 5-(2-metoxifenil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

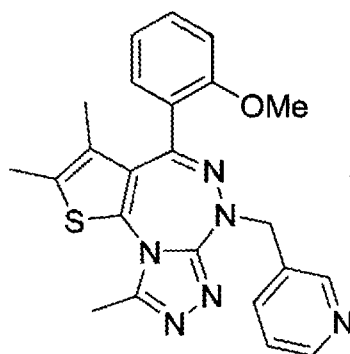
[Fórmula 169]



A una solución agitada del Intermedio 4 (1,5 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (172 mg, 7,2 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1 g, 7,2 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 1,52 g de un residuo del Intermedio 5, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de 4-(2-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 74)

[Fórmula 170]

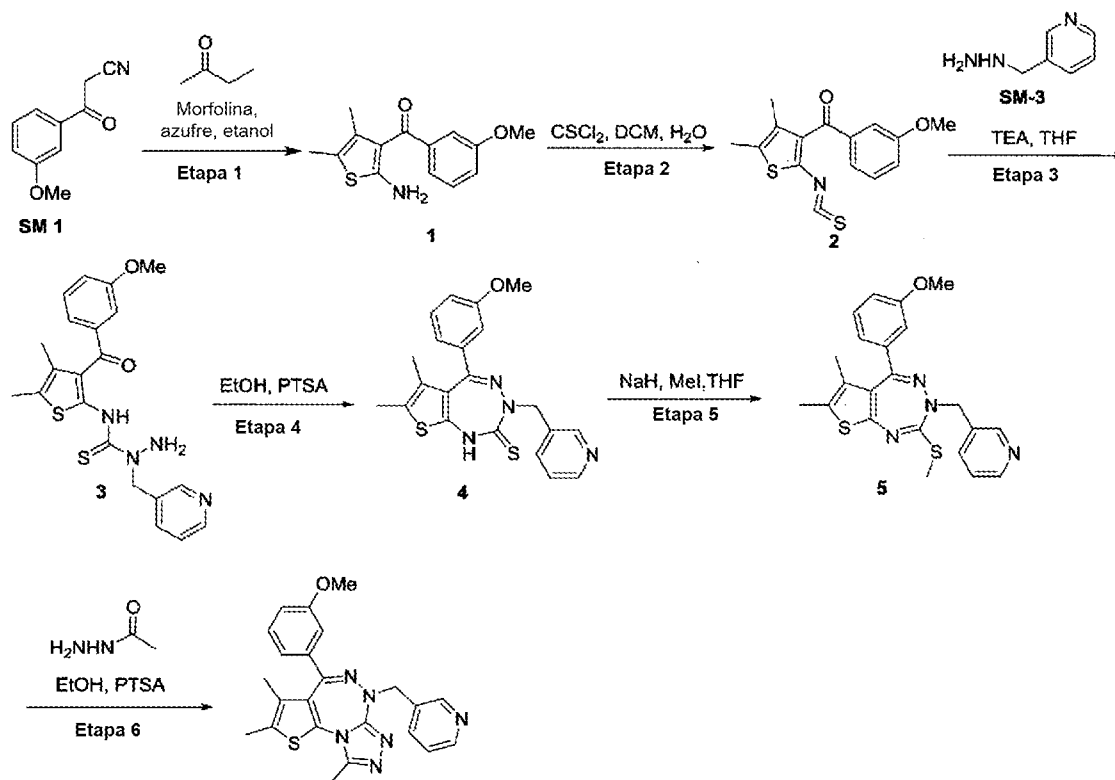


A una solución agitada del Intermedio 5 (1,5 g, 3,55 mmol) en etanol (70 ml) se le añadieron acetohidrazida (932 mg, 12,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (64 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 50 mg del compuesto del Ejemplo 74.

Rendimiento: 3 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,93-7,08 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 431,21.

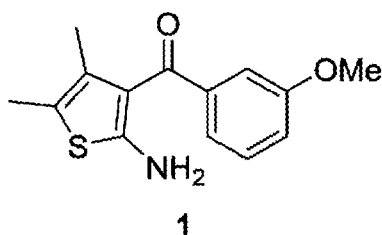
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 75

[Fórmula 171]



Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(3-metoxifenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 172]



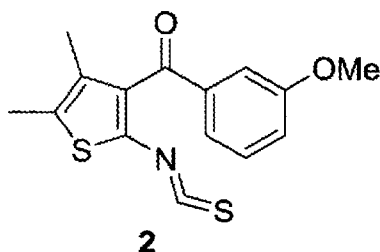
10

15

A una solución agitada de SM1 (5 g, 28,54 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron butan-2-ona (2,46 g, 34,25 mmol), azufre (1 g, 34,25 mmol) y morfolina (2,98 g, 34,25 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 5 g del Intermedio 1, que se confirmó por LC-MS (M+1): 262,1 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de (2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)(3-metoxifenil)metanona (Intermedio 2)

[Fórmula 173]

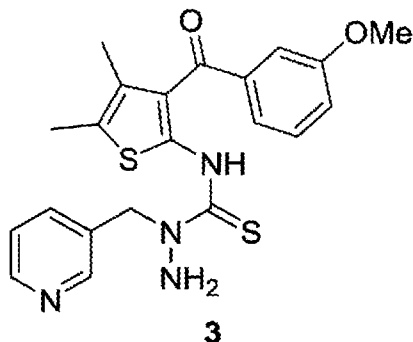


A una solución de tiofosgeno (1,5 ml, 20,77 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (5 g, 13,85 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 10 %: hexano) para obtener 2 g del Intermedio 2.

Rendimiento: 34 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,01 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H) y LC-MS (M+1): 304,1.

Etapa 3: Síntesis de N-(3-(3-metoxibenzoil)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

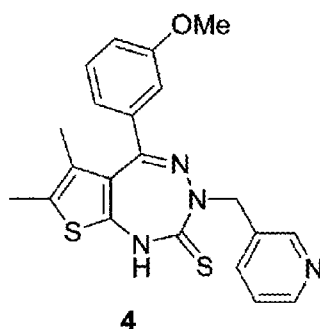
[Fórmula 174]



A una solución agitada del Intermedio 2 (2 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,83 ml, 13,2 mmol), seguido de SM-2 (2 g, 13,2 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 3 g del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 427,1 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-(3-metoxifenil)-6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tionea (Intermedio 4)

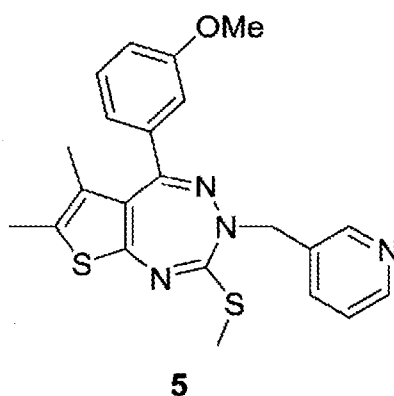
[Fórmula 175]



A una solución agitada del Intermedio 3 (3 g, 7,04 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (242 mg, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 2,7 g (LC-MS: 47 %) del Intermedio 4, que se confirmó por LC-MS (M+1): 409,27 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Síntesis de 5-(3-metoxifenil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2, 3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

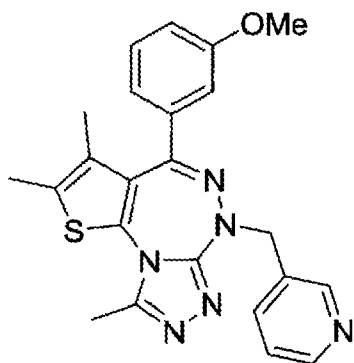
[Fórmula 176]



A una solución agitada del Intermedio 4 (2,7 g, 6,61 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se le añadió hidruro de sodio (317 mg, 13,23 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1,4 g, 9,9 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 2,6 g de un compuesto en bruto del Intermedio 5, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de 4-(3-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 75)

[Fórmula 177]



A una solución agitada del Intermedio 5 (2,6 g, en bruto) en etanol (100 ml) se le añadieron acetohidrazida (4,5 mg, 61,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (211 mg, 1,23 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 120 mg del compuesto del Ejemplo 75.

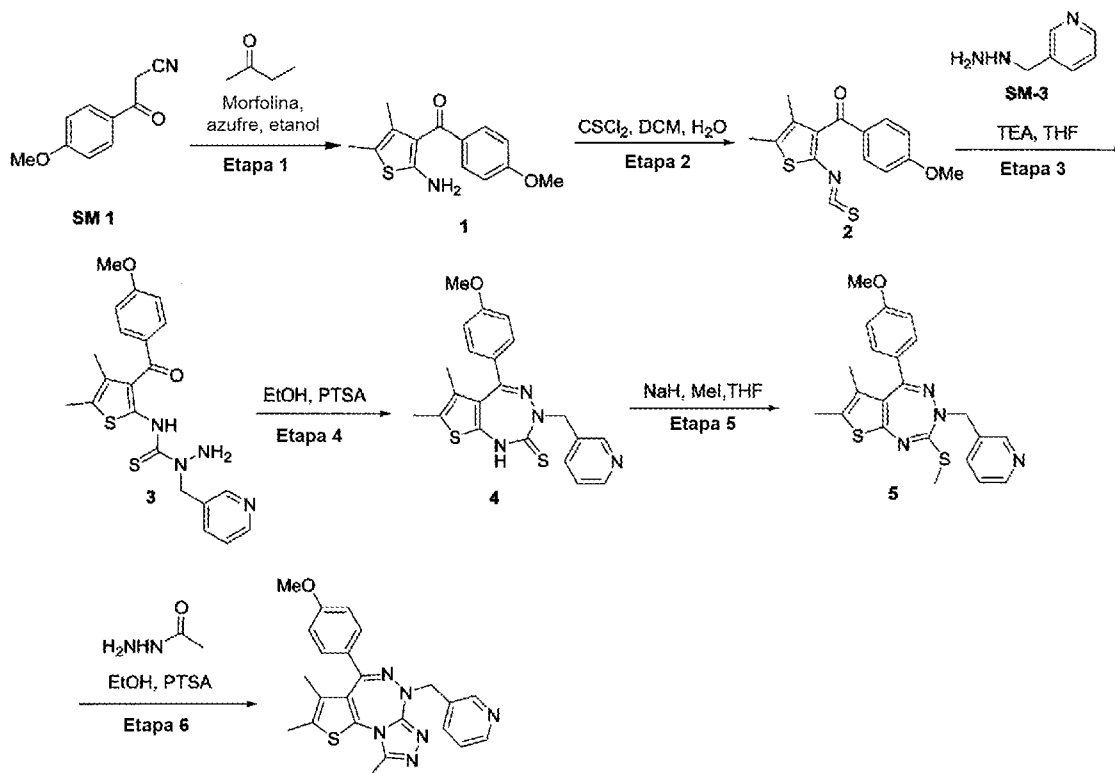
Rendimiento: 16 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,77-4,86

(m, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,83, 2,45 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,79-7,84 (m, 1H), 8,49 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,47 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 431,18.

Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 76

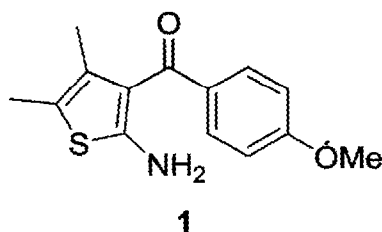
5

[Fórmula 178]



10 Etapa 1: Síntesis de (2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-metoxifenil)metanona (Intermedio 1)

[Fórmula 179]



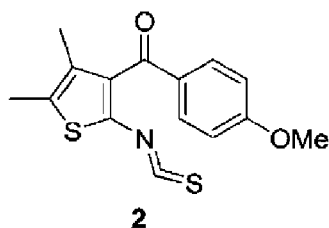
15 A una solución de SM1 (5 g, 28,54 mmol) en etanol (100 ml) se le añadieron butan-2-ona (2,46 g, 34,25 mmol), azufre (1 g, 34,25 mmol) y morfolina (2,98 g, 34,25 mmol), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 25 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol para obtener 3,5 g del Intermedio 1.

Rendimiento: 46 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,96 (s a, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 262,18.

20

Etapa 2: Síntesis de (2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-il)(4-metoxifenil)metanona (Intermedio 2)

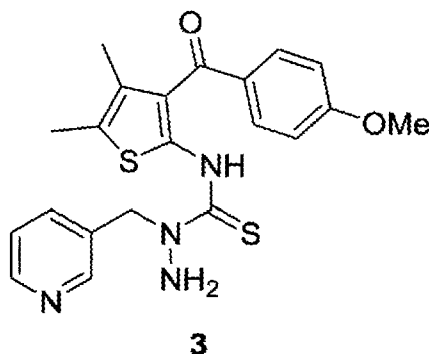
[Fórmula 180]



- 5 A una solución de tiofosgeno (1,55 ml, 20,11 mmol) en agua (30 ml) se le añadió una solución del Intermedio 1 (3,5 g, 13,4 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,8 g del Intermedio 2, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de N-(3-(4-metoxibenzoil)-4,5-dimetiltiofen-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)hidrazinacarbotoamida (Intermedio 3)

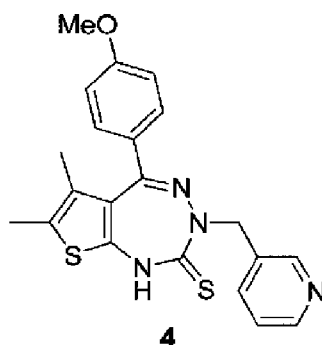
[Fórmula 181]



- 15 A una solución agitada del Intermedio 2 (3,8 g, 12,54 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió trietilamina (12,6 ml, 18,81 mmol), seguido de SM-2 (3 g, 18,8 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con hexano para obtener 4 g del Intermedio 3, que se confirmó por LC-MS (M+1): 427,4 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-(4-metoxifenil)-6,7-dimetil-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-2(3H)-tionea (Intermedio 4)

[Fórmula 182]

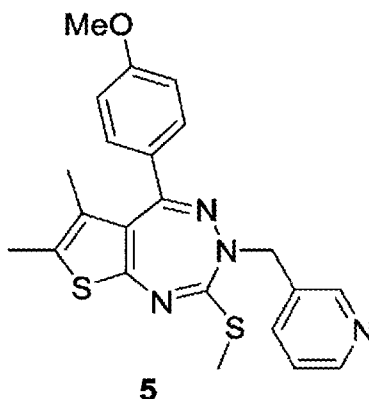


- 30 A una solución agitada del Intermedio 3 (4 g, 9,3 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (320 mg, 1,86 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 3,5 g del Intermedio 4, que se confirmó por LC-MS (M+1): 409,3 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Etapa 5: Síntesis de 5-(4-metoxifenil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepina (Intermedio 5)

[Fórmula 183]

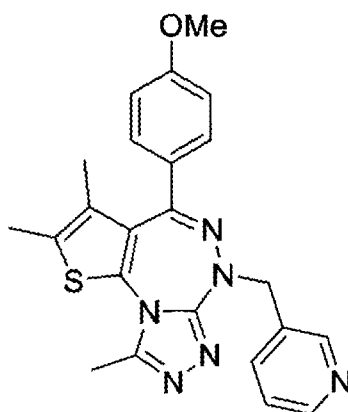


- 10 A una solución agitada del Intermedio 4 (3,5 g, 8,57 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (514 mg, 21,44 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1,81 g, 12,85 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por
15 destilación a presión reducida para obtener 3,2 g (LC-MS: 35 %) del Intermedio 5, que se confirmó por LC-MS (M+1): 423,14 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 76)

20

[Fórmula 184]



- A una solución agitada del Intermedio 5 (3 g, 7,09 mmol) en etanol (70 ml) se le añadieron acetohidrazida (5,25 g, 71 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (243 mg, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas. Una vez
25 completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con metanol al 2 %/diclorometano) para obtener un compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para
30 obtener 280 mg del compuesto del Ejemplo 76.

Rendimiento: 24 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,58, 5,14 Hz, 1H), 7,80

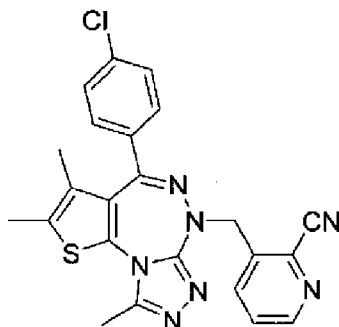
(dd, J = 7,82, 1,96 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,47 Hz, 1H).

Síntesis de los compuestos de los Ejemplos 77 a 79

5 Ejemplo 77

Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)picolinonitrilo (compuesto del Ejemplo 77)

[Fórmula 185]



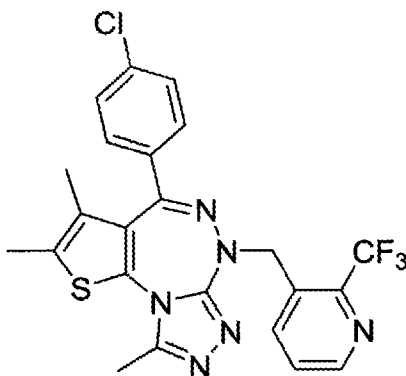
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

Rendimiento: 20,5 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (1s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,11-5,17 (m, 1H), 5,31-5,38 (m, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,50 (dd, J = 8,07, 4,65 Hz, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 460,25.

20 Ejemplo 78

Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 78)

[Fórmula 186]



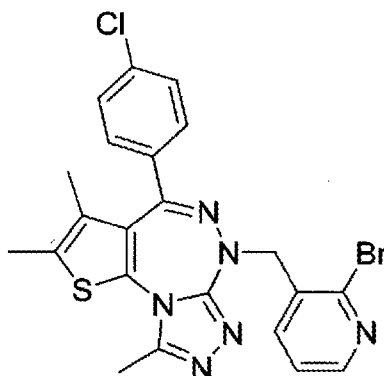
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

Rendimiento: 47 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 5,17 (d, J = 15,16 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,16 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 7,82, 4,89 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 3,42 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 503,26.

35 Ejemplo 79

Síntesis de 6-((2-bromopiridin-3-il)metil)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 79)

[Fórmula 187]

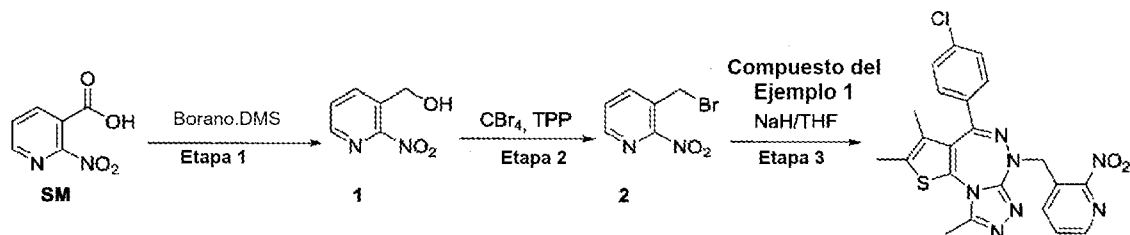


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

Rendimiento: 8,3 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 5,03 (d, $J = 15,16$ Hz, 2H), 5,28 (d, $J = 14,67$ Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,81 (dd, $J = 7,58, 1,71$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 4,89, 1,96$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 513,0.

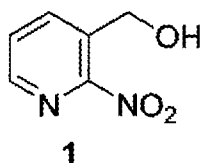
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 80

[Fórmula 188]



Etapa 1: Síntesis de (2-nitropiridin-3-il)metanol

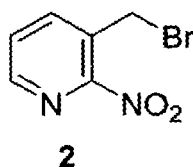
[Fórmula 189]



A una solución agitada de SM (100 mg, 5,58 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió borano DMS (0,1 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 1 (50 mg) (LC-MS: 84,2 %). El Intermedio 1 se confirmó por LC-MS ($M+1$) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de 3-(bromometil)-2-nitropiridina

[Fórmula 190]

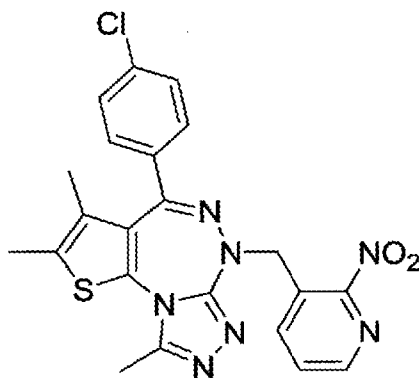


A una solución agitada del Intermedio 1 (520 mg, 3,37 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron CBr₄ (2,2 g, 6,75 mmol) y TPP (1,77 g, 6,75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 30 %/éter de petróleo) para obtener el Intermedio 2 (500 mg).

Rendimiento: 68 %, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,73 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 7,83, 4,40 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,58, 1,71 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,65, 1,71 Hz, 1H) y LC-MS no ionizaron.

Etapa 3: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-((2-nitropiridin-3-il)metil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 80)

[Fórmula 191]

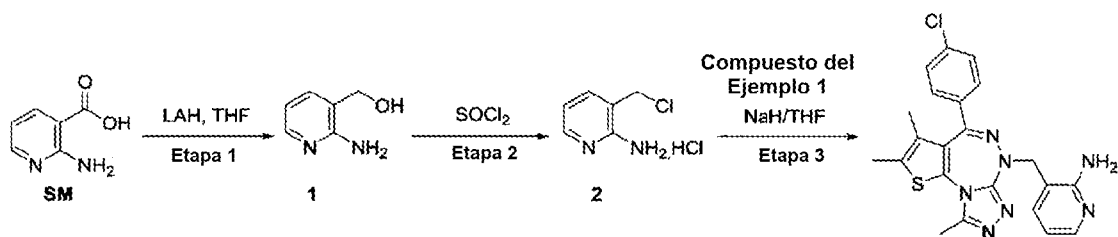


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2-nitropiridina.

Rendimiento: 8,3 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 5,03 (d, J = 14,67 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 14,67 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 7,58, 4,65 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,82, 1,47 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,65, 1,71 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 480,22.

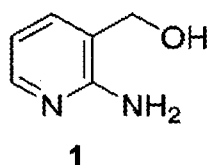
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 81

[Fórmula 192]



Etapa 1: Síntesis de (2-aminopiridin-3-il)metanol

[Fórmula 193]



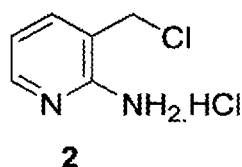
A una solución agitada de SM (10 g, 72,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió LAH (5,5 g, 144,9 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y posteriormente se añadió una solución acuosa al 15 % de NaOH. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través

de una capa de celite y se lavó con tetrahidrofurano y metanol al 5 %/diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para obtener el Intermedio 1 (6,8 g).

Rendimiento: 88 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,53-2,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,99 (s a, 2H), 6,61 (dd, $J = 7,09$, 5,14 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 125,2.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina

[Fórmula 194]

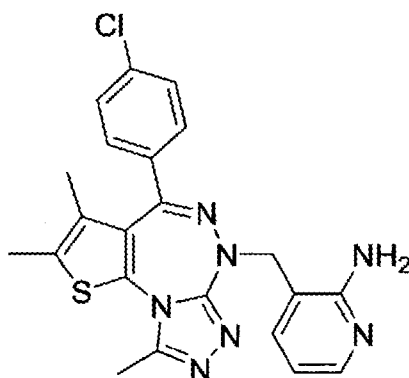


A una solución agitada de cloruro de tionilo (1,4 ml, 19 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió el Intermedio 1 (47 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 2 (2,2 g).

Rendimiento: 78 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,60 (s, 2H), 6,88 (t, $J = 6,60$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,85 (d, $J = 6,36$ Hz, 1H) y LC-MS: masa no ionizada.

Etapa 3: Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-amina (compuesto del Ejemplo 81)

[Fórmula 195]



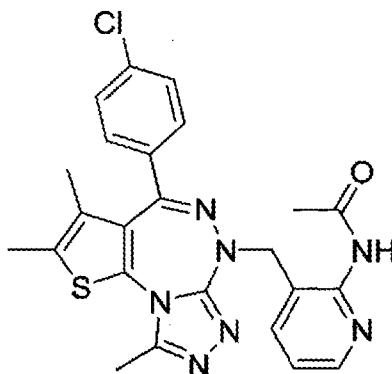
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina.

Rendimiento: 3,7 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,63 (d, $J = 14,18$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 13,69$ Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 7,34$, 4,89 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 7,34$, 1,96 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 5,14$, 1,71 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 450,25.

Ejemplo 82

Síntesis de N-(3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-il)acetamida (compuesto del Ejemplo 82)

[Fórmula 196]



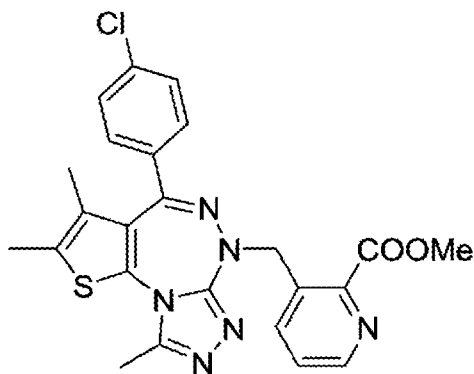
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

5 Rendimiento: 8,3 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,71 (d, J = 14,67 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,89, 1,96 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 492,23.

10 Ejemplo 83

Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)picolinato de metilo (compuesto del Ejemplo 83)

[Fórmula 197]



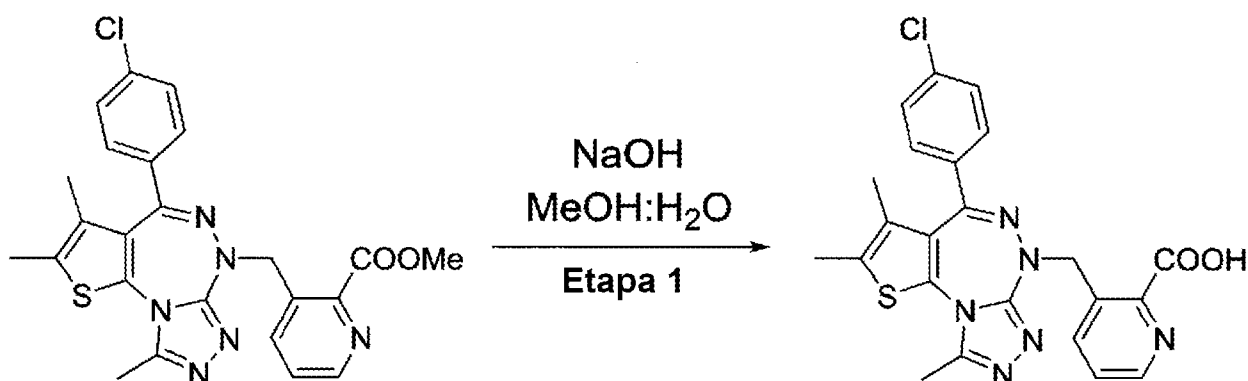
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

20 Rendimiento: 47 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,97 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 14,18 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,82, 4,40 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H), 8,55 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 493,26.

25 Ejemplo 84

Síntesis de ácido 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)picolínico (compuesto del Ejemplo 84)

[Fórmula 198]



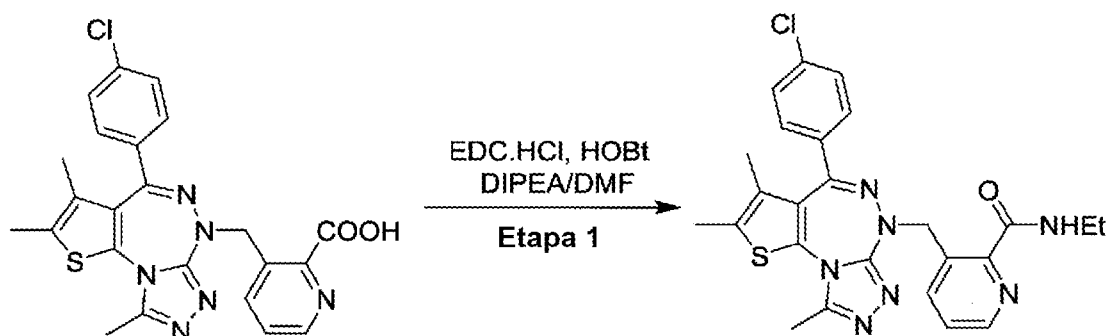
- 5 A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 83 (600 mg, 1,2 mmol) en metanol: agua (4:1, 30 ml) se le añadió NaOH (97 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con ácido cítrico (pH = ~7) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 84 (41 mg).

Rendimiento: 8,5 %, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 5,21-5,62 (m, 2H), 7,15-7,54 (m, 5H), 7,97 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H) y LC-MS ($\text{M}+1$): 479,0.

15 Ejemplo 85

Síntesis de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)-N-etilpicolinamida (compuesto del Ejemplo 85)

[Fórmula 199]



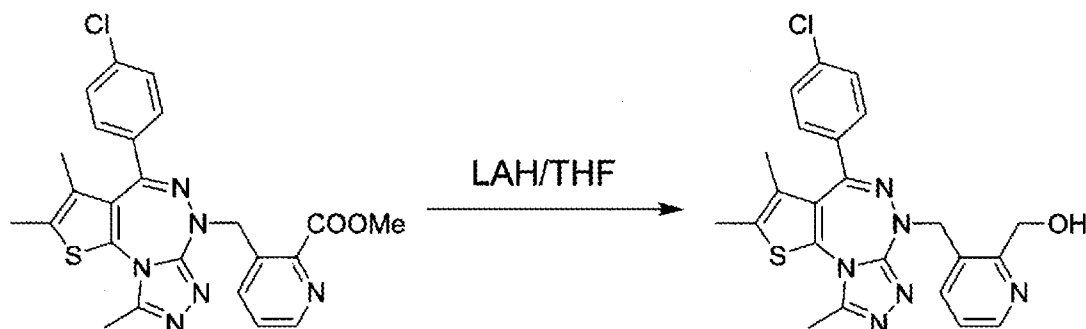
- 20 A una solución del compuesto del Ejemplo 84 (700 mg, 1,46 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron EDC·HCl (97 mg, 2,43 mmol) y HOBT (31 mg, 0,22 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de DIPEA (56 mg, 0,43 mmol) y etilamina (0,21 ml, 0,42 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 85 (204 mg).

- 30 Rendimiento: 27 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,04 (t, J = 7,34 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 2H), 5,21 (d, J = 15,16 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 14,67 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,86 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,40, 1,47 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 5,87 Hz, 1H) y LC-MS ($\text{M}+1$): 506,34.

35 Ejemplo 86

Síntesis de (3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-il)metanol (compuesto del Ejemplo 86)

[Fórmula 200]

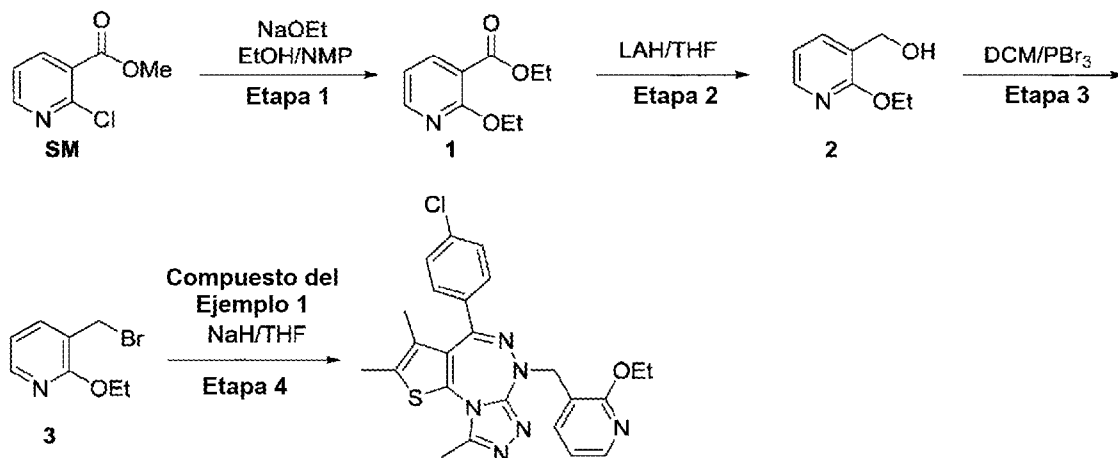


A una solución del compuesto del Ejemplo 83 (350 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió LAH (57 mg, 1,4 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del Ejemplo 86 (31 mg).

Rendimiento: 9,4 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,67 (d, J = 5,38 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 14,67 Hz, 1H), 5,13-5,20 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,42 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 465,29.

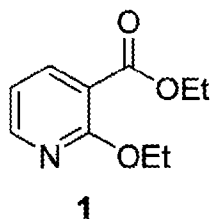
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 87

[Fórmula 201]



Etapa 1: Síntesis de 2-etoxinicotinato de etilo

[Fórmula 202]



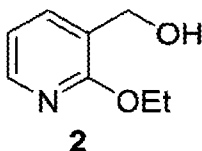
A una solución de SM (500 mg, 2,91 mmol) en NMP (9 ml) se le añadieron etanol (3 ml) y NaOEt (0,39 mg, 5,82 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El

compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 10 %: hexano) para obtener el Intermedio 1 (100 mg).

Rendimiento: 9,4 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25-1,6 (m, 6H), 4,35 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,48 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 5,2$ y $7,6$ Hz, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H) y LC-MS ($M+1$): 196,0.

Etapa 2: Síntesis de (2-etoxipiridin-3-il)metanol

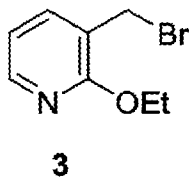
[Fórmula 203]



A una solución agitada del Intermedio 1 (100 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió LAH (22 mg, 0,71 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 2 (40 mg), que se confirmó por LC-MS ($M+1$): 154,08 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 3-(bromometil)-2-etoxipiridina

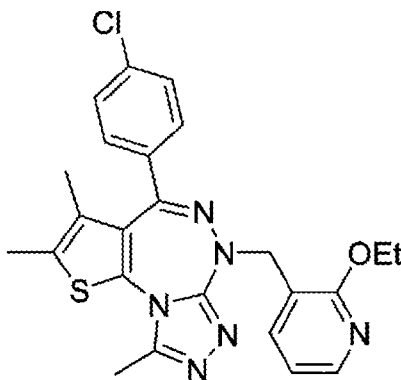
[Fórmula 204]



A una solución agitada del Intermedio 2 (400 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió PBr_3 (0,1 ml, 1,05 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 3 (25 mg), que se confirmó por LC-MS ($M+1$): 215,96 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2-etoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 87)

[Fórmula 205]



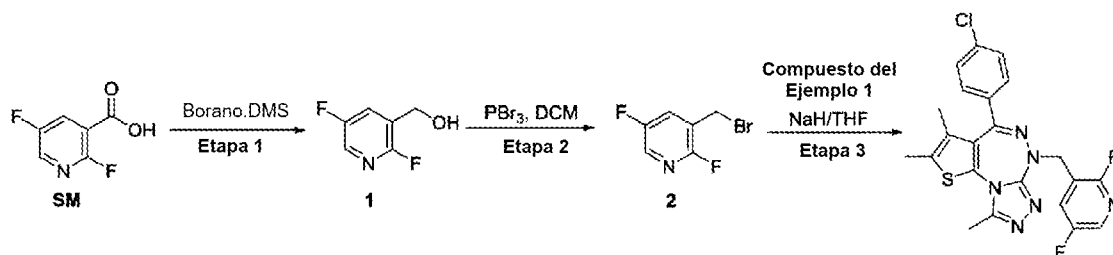
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2-etoxipiridina.

Rendimiento: 41 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,40 (c, $J = 7,34$ Hz, 2H), 4,95-5,02 (m, 1H), 5,13-5,21 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,34, 4,89$ Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,57-7,62 (m, 1H), 8,08 (dd, $J = 4,89, 1,96$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 479,26.

5

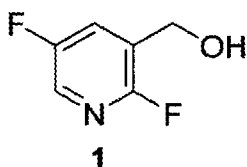
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 88

[Fórmula 206]



10 Etapa 1: Síntesis de (2,5-difluoropiridin-3-il)metanol

[Fórmula 207]

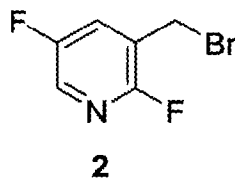


15 A una solución agitada de SM (200 mg, 1,25 mmol) en THF (10 ml) se le añadió borano dimetilsulfuro (0,18 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un intermedio (100 mg).

20 Rendimiento: 80 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,76 (s, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H) y LC-MS ($M+1$): 145,96.

Etapa 2: Síntesis de 3-(bromometil)-2,5-difluoropiridina

[Fórmula 208]



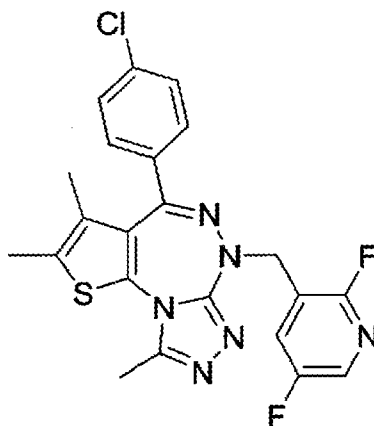
25

25 A una solución agitada del Intermedio 1 (100 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió PBr_3 (0,2 g, 2,1 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 2 (40 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 3: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((2,5-difluoropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 88)

35

[Fórmula 209]

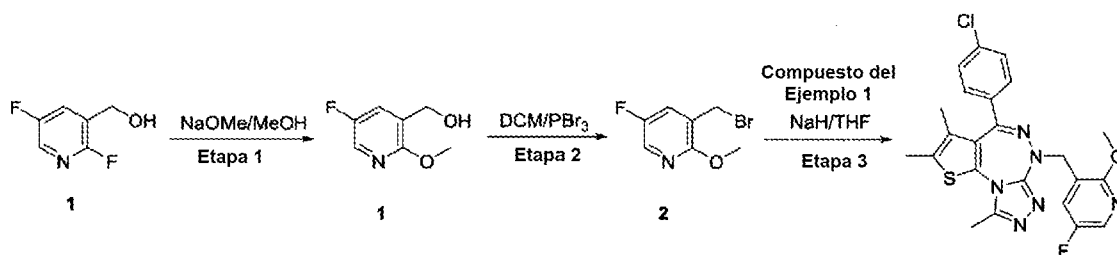


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-2,5-difluoropiridina.

Rendimiento: 46 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,80-4,88 (m, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,95 (td, $J = 7,70, 3,18$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,93, 1,96$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 471,21.

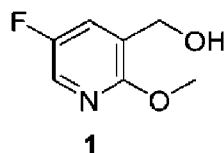
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 89

[Fórmula 210]



Etapa 1: Síntesis de (5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metanol

[Fórmula 211]

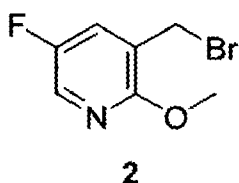


A una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,68 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió una solución al 30 % de metóxido de sodio (0,15 ml, 0,82 mmol), y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con n-pentano para obtener el Intermedio 1 (60 mg).

Rendimiento: 55 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,20 (d, $J = 6,36$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,64 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 7,82, 2,93$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 158,04.

Etapa 2: Síntesis de 3-(bromometil)-5-fluoro-2-metoxipiridina

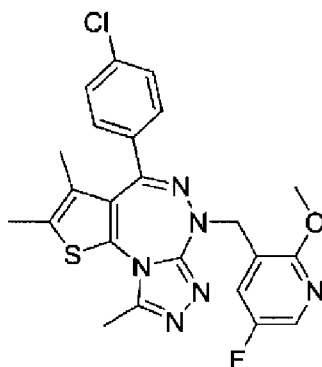
[Fórmula 212]



A una solución del Intermedio 1 (60 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió PBr_3 (0,1 ml, 1,05 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el Intermedio 2 (40 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 89)

[Fórmula 213]

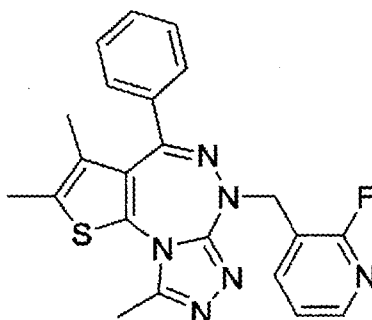


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y 3-(bromometil)-5-fluoro-2-metoxipiridina.

Rendimiento: 14,2 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,77 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,80, 2,93 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 2,93 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 483,23.

Ejemplo 90: Síntesis de 6-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-4-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina (compuesto del Ejemplo 90)

[Fórmula 214]



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1.

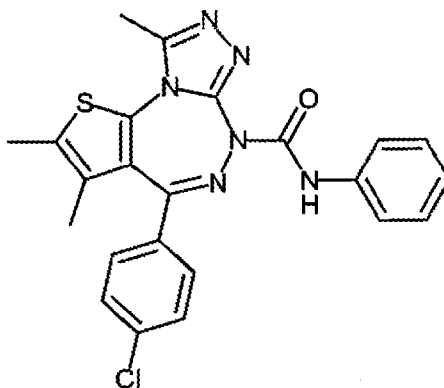
Rendimiento: 21,7 %, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,80-4,89 (m, 1H), 4,98-5,05 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 8,19 (d, J = 4,40 Hz, 1H) y

LC-MS: 419,25.

Ejemplo 91

- 5 Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-N-fenil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-carboxamida (compuesto del Ejemplo 91)

[Fórmula 215]

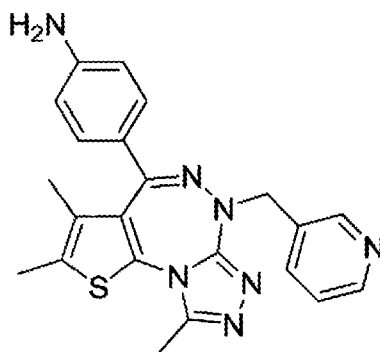


- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método general de la reacción de acoplamiento usando el compuesto del Ejemplo 1 y bromuro del ácido fenilcarbámico (16 mg, 23,1 %).

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); LCMS: 463 (M+1); HPLC: 98,09 %.

Ejemplo 92: Síntesis de 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina (compuesto del Ejemplo 92)

[Fórmula 216]

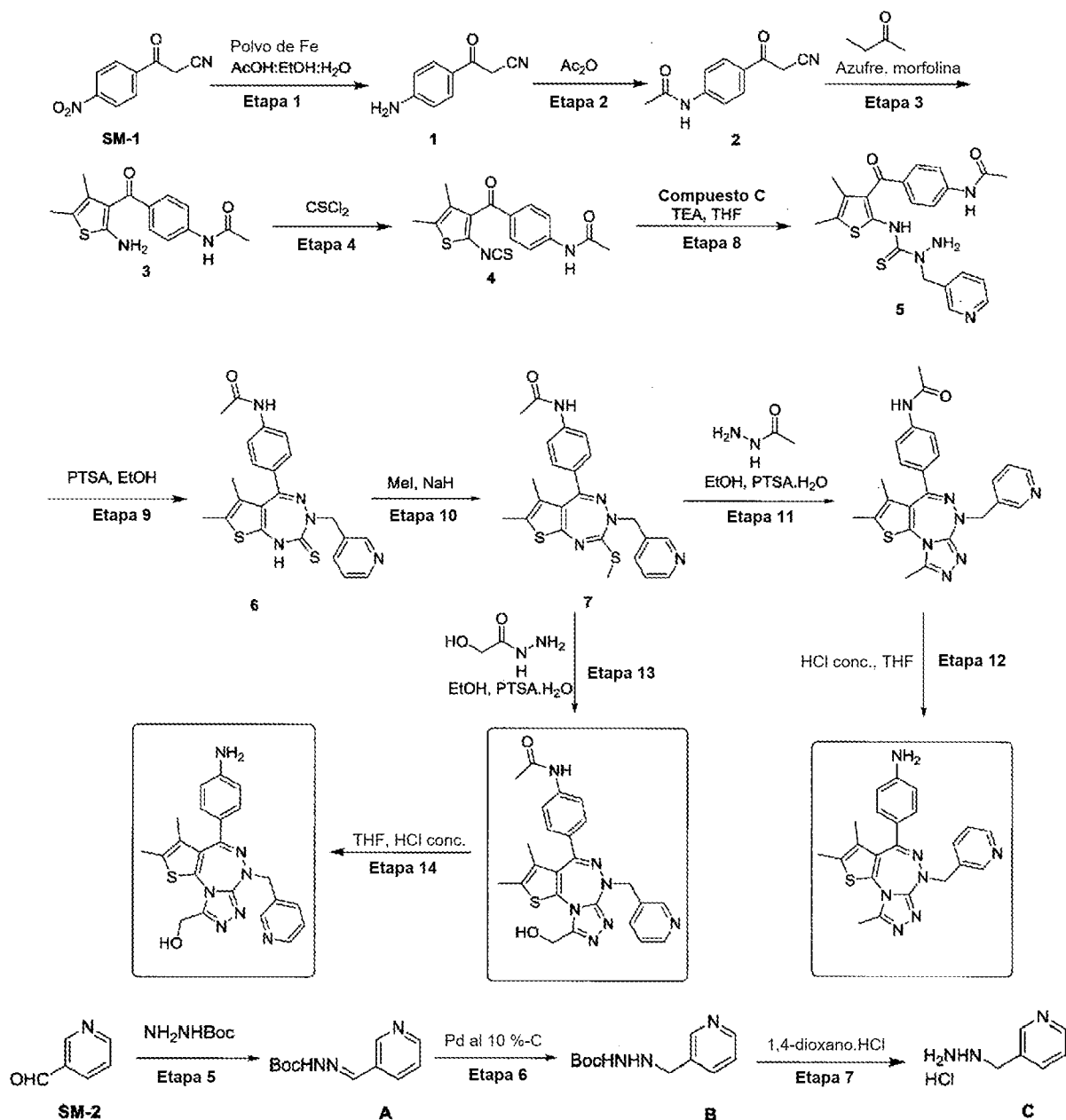


El compuesto del Ejemplo 71 (N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida) se hidrolizó con ácido sulfúrico conc. en THF para obtener el Ejemplo 92.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,7 y 4,7 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 1,9 y 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,94 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Esquemas sintéticos de los compuestos de los Ejemplos 92, 93 y 105

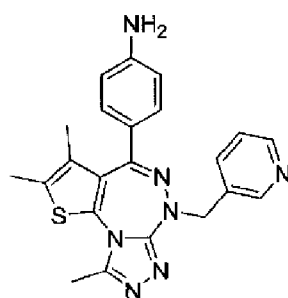
[Fórmula 217]



5 Nota: Se comparten los detalles de todos los experimentos y análisis para la síntesis del compuesto del Ejemplo 71.

Etapa 12: Síntesis de 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina (compuesto del Ejemplo 92)

[Fórmula 218]

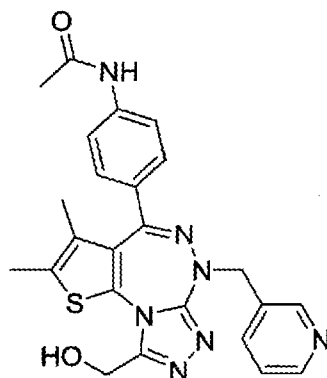


A una solución del compuesto del Ejemplo 71 (10 g, 21,88 mmol) en THF (100 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (100 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua helada y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de bicarbonato de sodio para obtener un sólido, y el sólido se filtró a través de un embudo Buechner, se lavó con agua y se secó a alto vacío durante una noche para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con acetato de etilo para obtener 6 g del compuesto del Ejemplo 92.

10 Rendimiento: 66 %, ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,58 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,75 (d, *J* = 13,73 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J* = 7,63 y 4,88 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 8,42-8,71 (m, 2H) y LC-MS (*M*+1): 416,24

15 Etapa 13: Síntesis de N-(4-(9-(hidroximetil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 93)

[Fórmula 219]

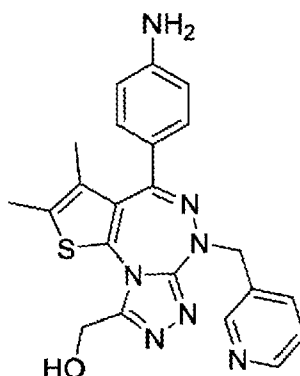


20 A una solución del Compuesto 7 (1,5 g, 3,34 mmol) en etanol (50 ml) se le añadieron 2-hidroxiacetohidrazida (1,5 g, 16,7 mmol) y PTSA.H₂O (127 mg, 0,66 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 40 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (malla de 100-200), eluido con metanol al 8 %/DCM, para obtener 600 mg del compuesto del Ejemplo 93.

30 Rendimiento: 40 %, ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 0,61 Hz, 3H), 4,59 (dd, *J* = 13,43 y 6,41 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 13,43 y 4,88 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 13,73 Hz, 1H), 5,80 (t, *J* = 5,65 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 7,82 (dt, *J* = 7,86 y 1,87 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 4,88 y 1,53 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 474,34

Etapa 14: Síntesis de (4-(4-aminofenil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-9-il)metanol (compuesto del Ejemplo 105)

[Fórmula 220]

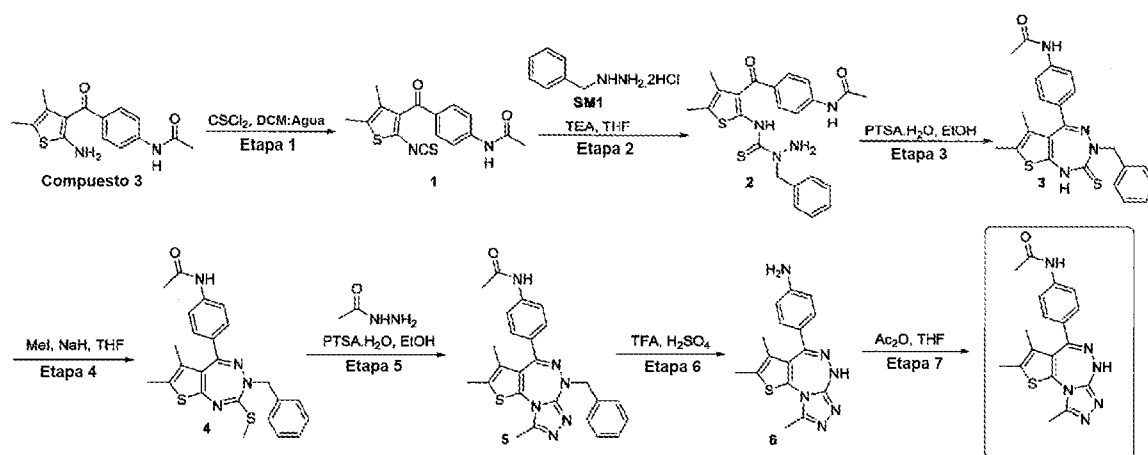


A una solución del compuesto del Ejemplo 93 (250 mg, 0,52 mmol) en THF (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (10 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico y se liofilizó para obtener 120 mg del compuesto del Ejemplo 105.

Rendimiento: 52 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,57 (d, $J = 0,61$ Hz, 3H), 2,35 (d, $J = 0,61$ Hz, 3H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,69-4,80 (m, 2H), 4,96 (d, $J = 14,04$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,77 (t, $J = 5,65$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,36 (ddd, $J = 7,78$, 4,73 y 0,92 Hz, 1H), 7,78 (dt, $J = 7,86$ y 1,87 Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,88$ y 1,83 Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 432,35

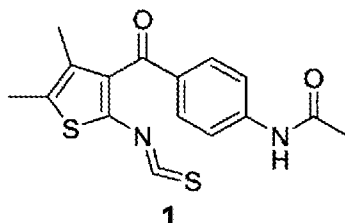
Esquema sintético del compuesto del Ejemplo 94:

[Fórmula 221]



Etapa 1: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 1)

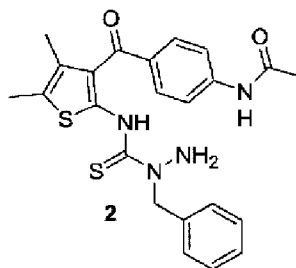
[Fórmula 222]



A una solución de tiosfogeno (0,31 ml, 4,16 mmol) en agua (10 ml) se le añadió una solución del Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 71 (1 g, 3,47 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con DCM, para obtener 0,88 g del Compuesto 1, que se confirmó por LC-MS (pureza: 43 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ($M+1$): 331,19

Etapa 2: Síntesis de N-(4-(2-(1-bencilhidrazin-1-carbotioamida)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 2)

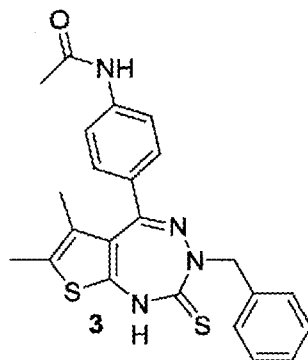
[Fórmula 223]



5 A una solución del Compuesto 1 (880 mg, LC-MS: 43 %) en THF (30 ml) se le añadió TEA (0,93 ml, 6,65 mmol), seguido de un compuesto SM1 (518 mg, 2,66 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g del Compuesto 2, que se confirmó por (LC-MS: 69 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 453,20

10 Etapa 3: Síntesis de N-(4-(3-bencil-6,7-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 3)

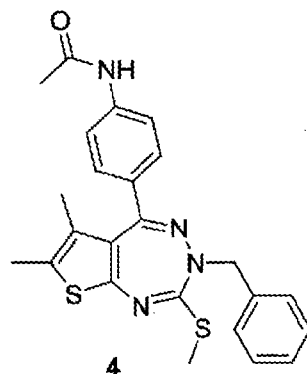
[Fórmula 224]



15 A una solución del Compuesto 2 (1,8 g, LC-MS: 69 %) en etanol (30 ml) se le añadió PTSA.H₂O (151 mg, 0,79 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), eluido con acetato de etilo al 40 %/éter de petróleo, para obtener el Compuesto 3 (400 mg, LC-MS: 75 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 435,07

25 Etapa 4: Síntesis de N-(4-(3-bencil-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 4)

[Fórmula 225]



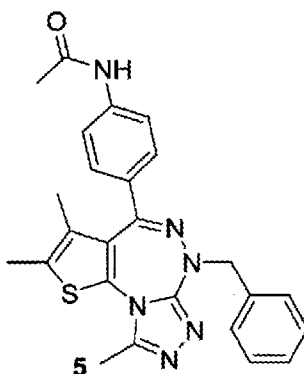
A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 3 (5 g, LC-MS: 65,6 %) en THF (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (358 mg, 8,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,46 ml, 8,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), eluido con acetato de etilo al 30 %/éter de petróleo, para obtener 2,46 g del Compuesto 4.

Rendimiento: 73 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza por LC-MS del Compuesto 4

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 10,11 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 449,24

Etapa 5: Síntesis de N-(4-(6-bencil-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]-triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto 5)

[Fórmula 226]



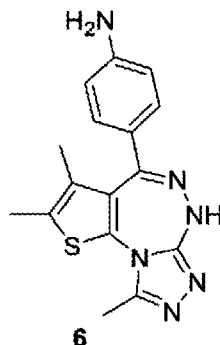
A una solución del Compuesto 4 (15 g, LC-MS: 83 %) en etanol (150 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (630 mg, 3,34 mmol) y acetilhidrazina (6,14 g, 83 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash, eluido con metanol al 4 %/DCM, para obtener 8 g del Compuesto 5.

Rendimiento: 63 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del Compuesto 4

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,75 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 457,24

Etapa 6: Síntesis de 4-(2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-4-il)anilina (Compuesto 6)

[Fórmula 227]

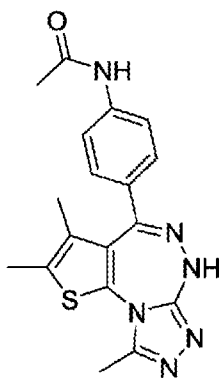


A una solución del Compuesto 5 (7 g, 15,35 mmol) en TFA (70 ml) se le añadió ácido sulfúrico (7 ml) en un tubo sellado, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada enfriada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto y se trituró con acetonitrilo. El sólido se filtró y se secó para obtener 2,6 g del Compuesto 6.

Rendimiento: 53 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,51 (s, 3H, fusionado en el pico de DMSO), 5,54 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 9,44 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 324,90

Etapas 7: Síntesis del compuesto del Ejemplo 94 N-(4-(2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida

[Fórmula 228]

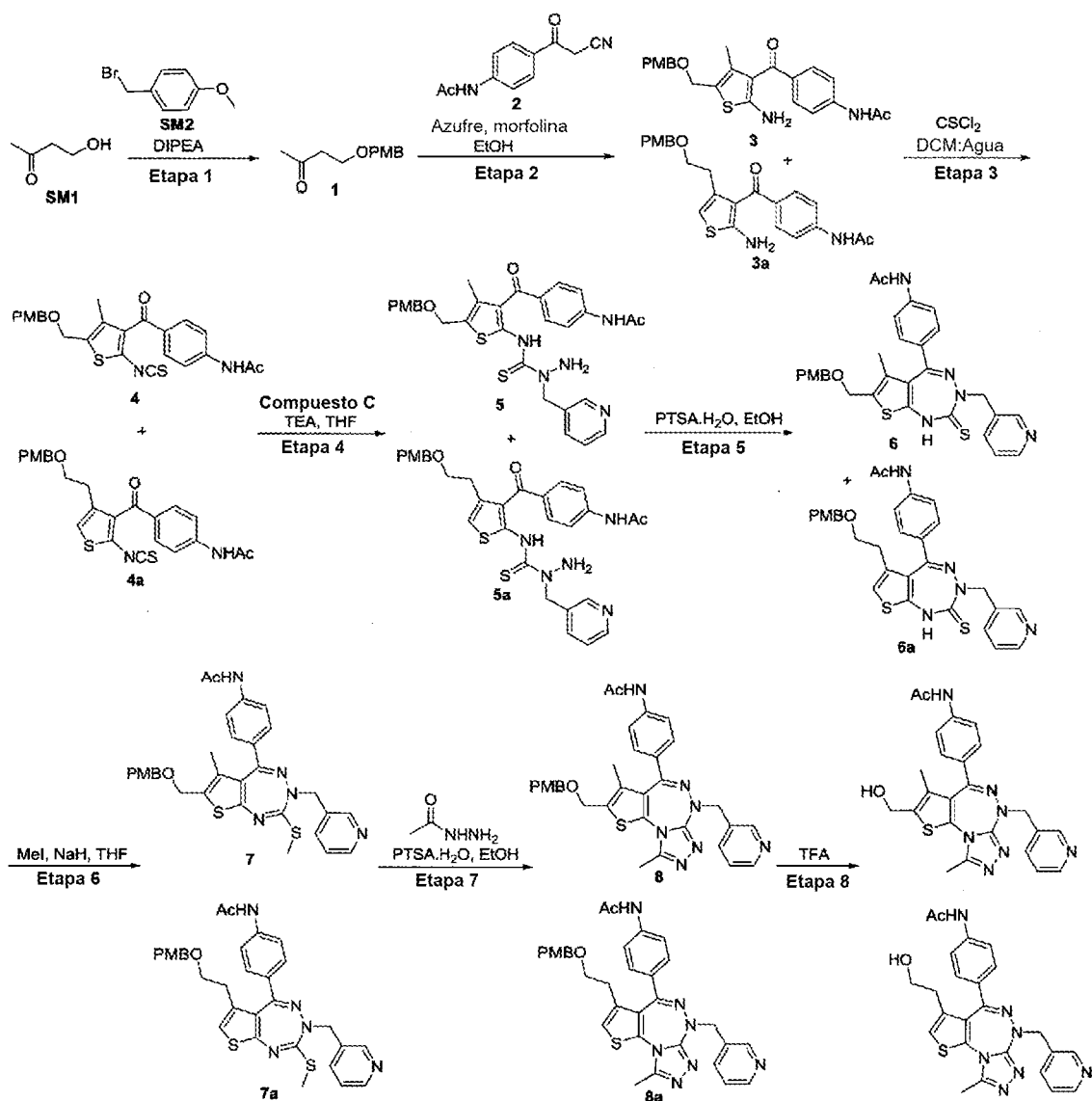


Se añadió anhídrido acético (26 ml) al Compuesto 6 (2,6 g, 8,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción, un sólido precipitado en la mezcla de reacción se filtró, se lavó con anhídrido acético y hexano y se secó a alto vacío para obtener un compuesto en bruto (sólido). El compuesto en bruto (sólido) se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener un sólido. El sólido se trituró con acetonitrilo y se filtró. El sólido se lavó con hexano y se secó a alto vacío para obtener 2,4 g del compuesto del Ejemplo 94.

Rendimiento: 81 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,52 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 9,72 (s, 1H), 10,13 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 367,17

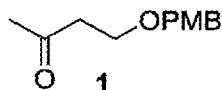
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 95, 106, 108 y 109

[Fórmula 229]



5 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-metoxibencil)oxi)butan-2-ona

[Fórmula 230]



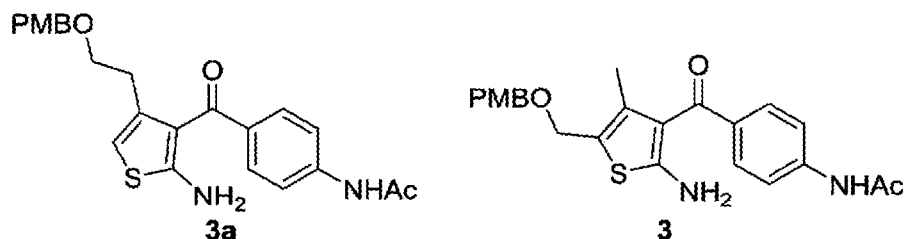
10 A una solución del compuesto SM1 (20 g, 113,49 mmol) en DIPEA (39,5 ml, 226,98 mmol) se le añadió 4-metoxibromobencilo (18 ml, 124,83 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120), eluido con acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo, para obtener 31 g del Compuesto 1.

Rendimiento: 66 %, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,87 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 6,5 Hz, 2H) y GC-MS: 208,2

20 Etapa 2: Síntesis de N-(4-(2-amino-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 3a) y N-

(4-(2-amino-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 3)

[Fórmula 231]



5 A una solución del Compuesto 2 (5 g, 24,75 mmol) en el Esquema del Ejemplo 71 en etanol (100 ml) se le añadieron Compuesto 1 (10,3 g, 49,5 mmol), morfolina (25 ml) y azufre (0,972 mg, 24,75 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 60-120), eluido con acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo, para obtener 4,3 g de los Compuestos 3 y 3a (LC-MS: 47 %). Los Compuestos 3 y 3a en bruto se purificaron por HPLC preparativa y se recogieron dos fracciones. Ambas fracciones se liofilizaron y se confirmaron por ¹H RMN y LC-MS.

15 Fracción 1 (Compuesto 3a): 40 mg:

N-(4-(2-amino-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 3a)

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,07 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 10,17 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 424,97

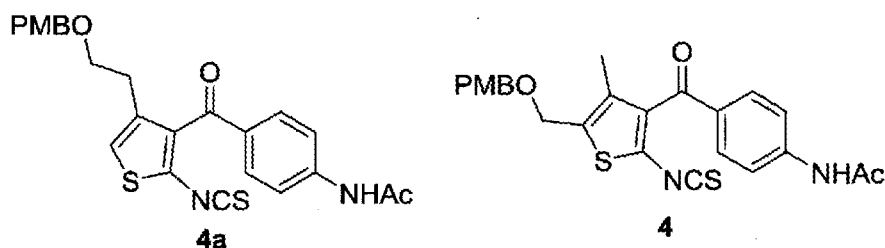
Fracción 2 (Compuesto 3): 150 mg:

25 N-(4-(2-amino-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 3)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,56 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 10,15 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 425,15

30 Etapa 3: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 4a) y N-(4-(2-isotiocianato-5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 4)

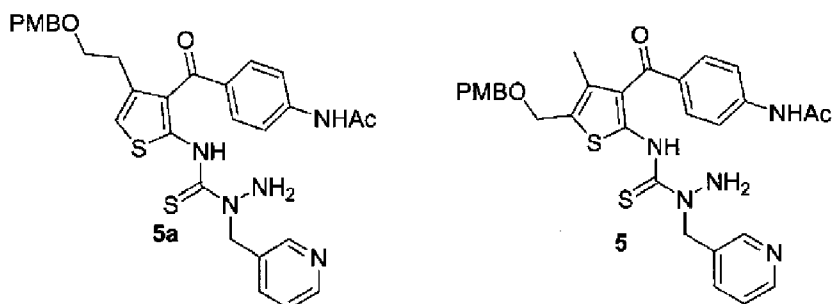
[Fórmula 232]



35 A una solución enfriada (0 °C) de tiofosgeno (3,25 ml, 25,58 mmol) en agua (200 ml) se le añadió el Compuesto 3 (18 g, LC-MS: 37 %) en DCM (400 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 11 g. El análisis por LC-MS mostró el 14 % del Compuesto 4 y el 12 % del Compuesto 4a en MS. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Compuestos 4 y 4a (LC-MS, *M*+1): 467,07

45 Etapa 4: Síntesis de N-(4-(4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-2-(1-(piridin-3-ilmetil)hidrazin-1-carbotioamida)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 5a) y N-(4-(5-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metil-2-(1-(piridin-3-ilmetil)hidrazina-1-carbotioamida)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 5)

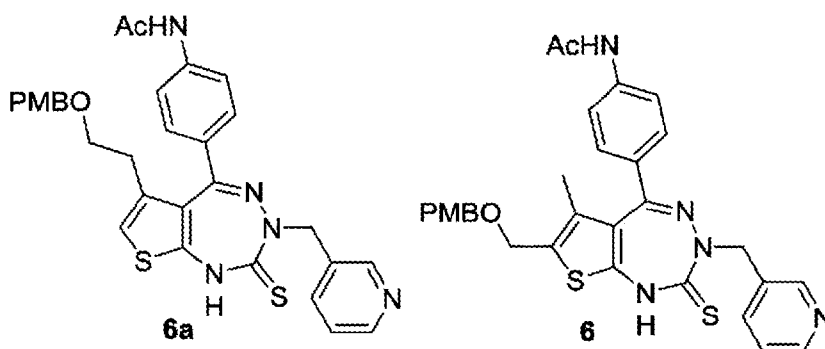
[Fórmula 233]



5 A una solución de los Compuestos 4 y 4a (8 g, LC-MS: 14 % y 12 %) en THF (160 ml) se le añadió trietilamina (6,05 ml, 42,91 mmol), seguido del Compuesto C (3,36 g, 17,16 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 9,2 g. El análisis por LC-MS mostró el 22 % del Compuesto 5 y el 11 % del Compuesto 5a. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 590,21

10 Etapa 5: Síntesis de N-(4-(6-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 6 a) y N-(4-(7-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-6-metil-3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 6)

[Fórmula 234]



15 A una solución de los Compuestos 5 y 5a (9,2 g, LC-MS: 22 y 11 %) en etanol (200 ml) se le añadió PTSA.H₂O (296 mg, 1,56 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), seguido de purificación con un instrumento Grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 % (en acetonitrilo al 35 % en agua), para obtener 3,1 g. El análisis por LC-MS mostró el 14 % del Compuesto 6 y el 41 % del Compuesto 6a. Los productos se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 572,13

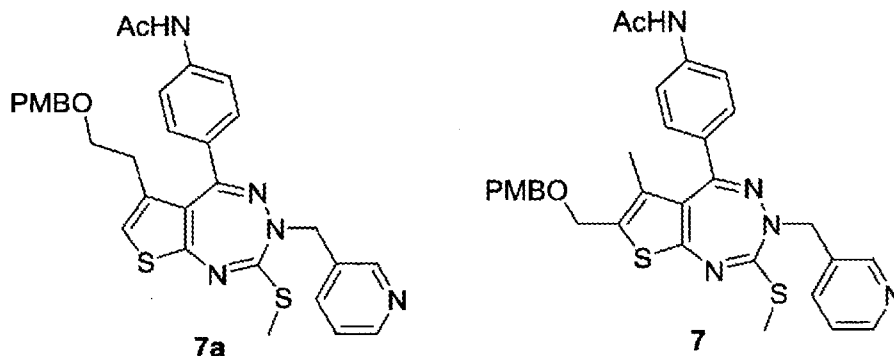
20

25

Nota: El Compuesto 5 se descompuso durante la reacción y mostró una baja formación del Compuesto 6 en la LC-MS.

30 Etapa 6: Síntesis de N-(4-(6-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 7a) y N-(4-(7-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-6-metil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 7)

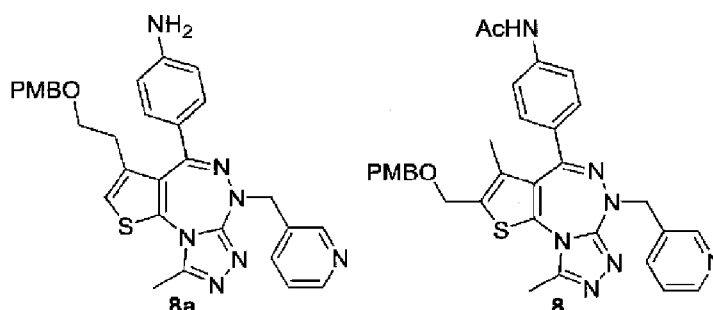
[Fórmula 235]



A una solución enfriada (0 °C) de los Compuestos 6 y 6a (3,1 g, LC-MS: 14 % y 41 %) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (540 mg, 13,57 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,17 ml, 2,71 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento cobmi, eluido con metanol al 2 %/DCM, para obtener 1,6 g. El análisis por LC-MS mostró el 24 % del Compuesto 7 y el 57 % del Compuesto 7a. Los productos se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 586,21

Etapa 7: Síntesis de 4-(3-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina (Compuesto 8a) y N-(4-(2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto 8)

[Fórmula 236]



A una solución de los Compuestos 7 y 7a (1,6 g, LC-MS: 24 % y 57 %) en etanol (50 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (103 mg, 0,54 mmol) y acetohidrazida (1,01 g, 13,67 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener dos fracciones, cuyos detalles son como se indican a continuación.

Fracción 1 (Compuesto 8a): 420 mg:

4-(3-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,91-1,98 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,46-8,47 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (M-1): 591,74

Fracción 2 (Compuesto 8): 140 mg:

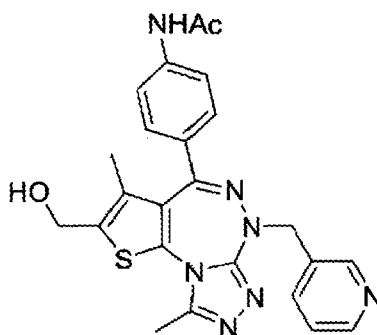
N-(4-(2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto 8)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,81 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 594,97

Etapa 8:

N-(4-(2-(hidroximetil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 95)

[Fórmula 237]



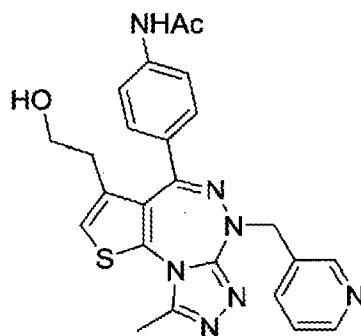
El Compuesto 8 (80 mg, 0,134 mmol) se añadió a TFA (2,5 ml) en un tubo sellado, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener 17 mg del compuesto del Ejemplo 95.

Rendimiento: 27 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,56 (m, 3H), 4,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,80 (d, *J* = 13,94 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 13,94 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,82, 4,89 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,65, 1,71 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (M-1): 472,24

Compuesto del Ejemplo 109:

N-(4-(3-(2-hidroxietil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 109)

[Fórmula 238]



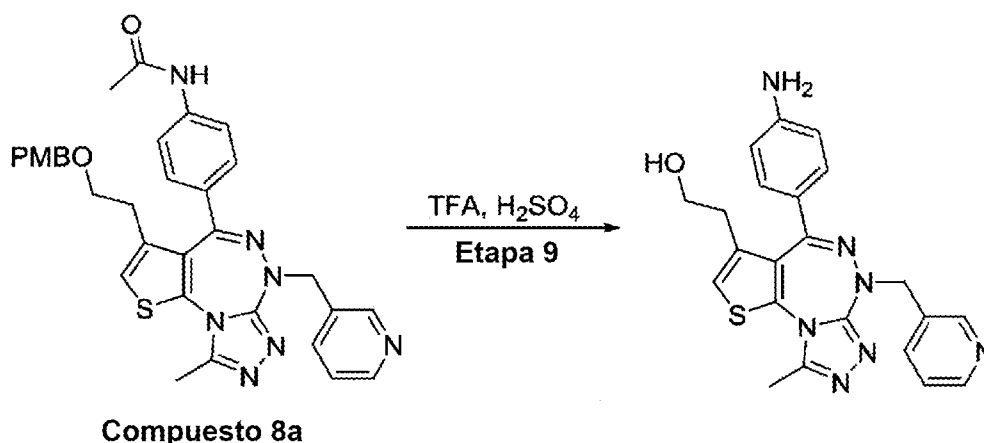
El Compuesto 8a (300 mg, 0,505 mmol) se añadió a TFA (5 ml) en un tubo sellado, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación

a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener 28 mg del compuesto del Ejemplo 109.

Rendimiento: 11 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,85-1,92 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 4,52 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 10,14 (s a, 1H) y LC-MS ($M+1$): 474,19

Etapa 9: Síntesis de 2-(4-(4-aminofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-3-il)etanol (compuesto del Ejemplo 108)

[Fórmula 239]



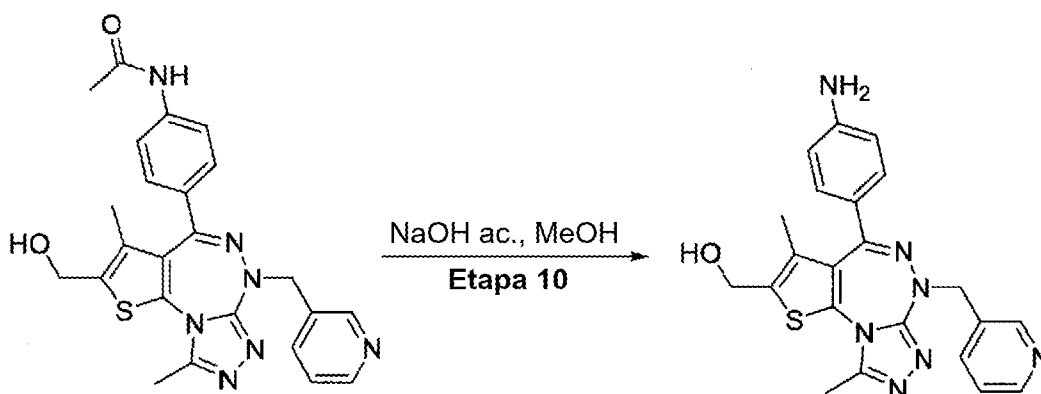
El Compuesto 8a (600 mg, LC-MS: 52,57 %) en TFA (10 ml) se añadió a ácido sulfúrico (0,1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas en un tubo sellado. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener 60 mg del compuesto del Ejemplo 108.

Rendimiento: 23 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del Compuesto 8a

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,05-2,10 (m, 1H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,23-3,26 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,78 (d, $J = 14,25$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 14,25$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,49 (d, $J = 8,77$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,33$ Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,82, 1,53$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 432,22

Etapa 10: Síntesis de (4-(4-aminofenil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-2-il)metanol (compuesto del Ejemplo 10)

[Fórmula 240]

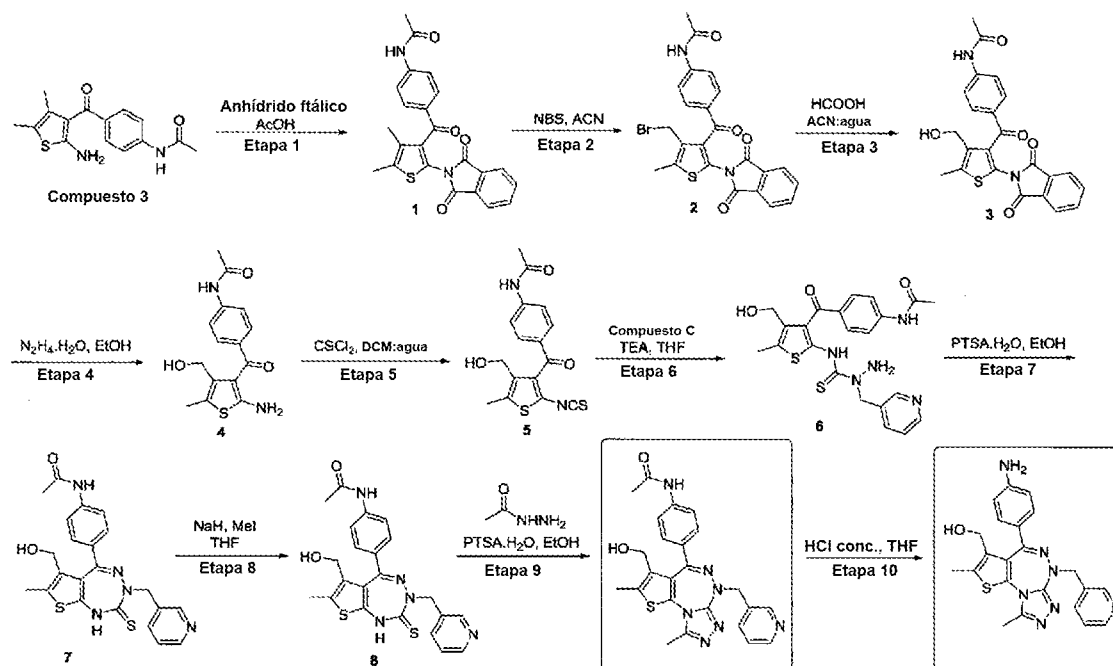


A una solución del compuesto del Ejemplo 95 (30 mg, 0,063 mmol) en metanol: agua (2:1, 4,5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (150 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10 %/DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico y se secó a alto vacío para obtener 13 mg del compuesto del Ejemplo 106.

Rendimiento: 48 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,58-4,67 (m, 2H), 4,75 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 14 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,76 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 2H) y LC-MS: 432,19

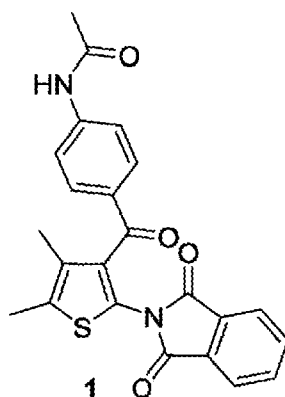
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 96 y 107:

[Fórmula 241]



Etapa 1: Síntesis de N-(4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 1)

[Fórmula 242]



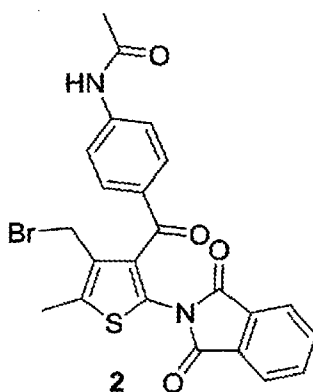
A una solución agitada del Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 100 (1 g, 3,47 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió anhídrido ftálico (617 mg, 4,16 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se hizo básico con hidrogenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico

para obtener 1 g del Compuesto 1.

Rendimiento: 69 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,06 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 2 y 7,2 Hz, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H) y LC-MS ($M+1$): 419,15

5 Etapa 2: Síntesis de N-(4-(4-(bromometil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 2)

[Fórmula 243]

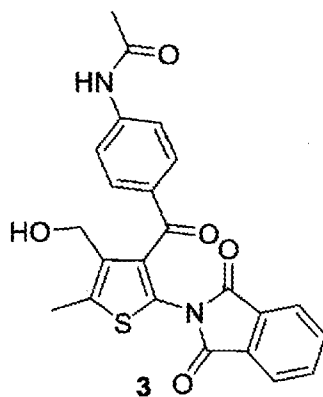


10 A una solución agitada del Compuesto 1 (700 mg, 1,67 mmol) en acetonitrilo (20 l) se le añadió NBS (596 mg, 3,349 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 700 mg del Compuesto 2 (LC-MS: 45 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ($M+1$): 499,04

15 Etapa 3: Síntesis de N-(4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(hidroximetil)-5-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 3)

20

[Fórmula 244]

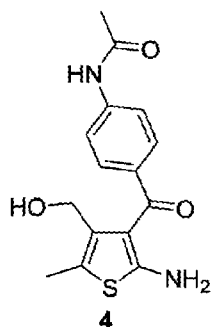


25 A una solución del Compuesto 2 (800 mg, LC-MS: 36,6 %) en acetonitrilo: agua (1:1, 10 ml) se le añadió ácido fórmico (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento combi flash, eluido con metanol al 3 %/DCM, para obtener 100 mg del Compuesto 3 (LC-MS: 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ($M+1$): 433,28.

30

Etapa 4: Síntesis de N-(4-(2-amino-4-(hidroximetil)-5-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 4)

[Fórmula 245]

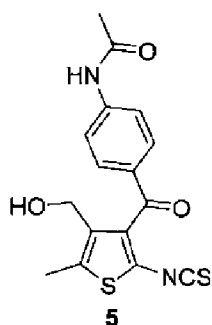


A una solución del Compuesto 3 (110 mg, LC-MS: 78 %) en etanol (5 ml) se le añadió hidrazinahidrato (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 40 mg del Compuesto 4.

- 10 Rendimiento: 50 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,08 (s, 3H), 2,199 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 10,17 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 305,12

Etapa 5: Síntesis de N-(4-(4-(hidroximetil)-2-isotiocianato-5-metiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 5)

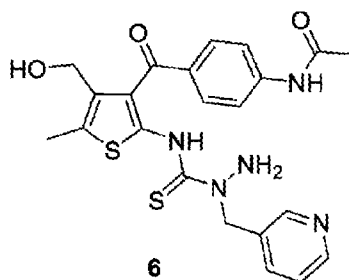
[Fórmula 246]



A una solución enfriada (0 °C) de tiofosgeno (0,06 ml, 0,74 mmol) en agua (2 ml) se le añadió el Compuesto 4 (150 mg, LC-MS: 64 %) en DCM (10 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 100 mg de un Compuesto 5 en bruto (pureza por LC-MS: 27 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 345,21

Etapa 6: Síntesis de N-(4-(4-(hidroximetil)-5-metil-2-(1-(piridin-3-ilmetil)hidrazin-1-carbotioamida)tiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 6)

[Fórmula 247]

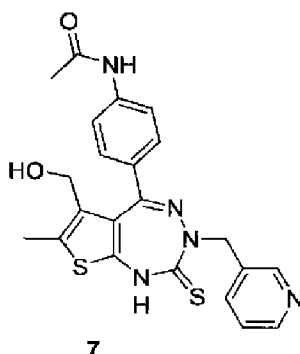


A una solución del Compuesto 5 (100 mg, LC-MS: 27 %) en THF (5 ml) se le añadió TEA (0,1 ml, 0,72 mmol), seguido

del Compuesto C (57 mg, 0,28 mmol) en el Esquema del Ejemplo 71 a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 150 mg del Compuesto 6 (pureza por LC-MS: 53 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 470,10

Etapa 7: Síntesis de N-(4-(6-(hidroximetil)-7-metil-3-(piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 7)

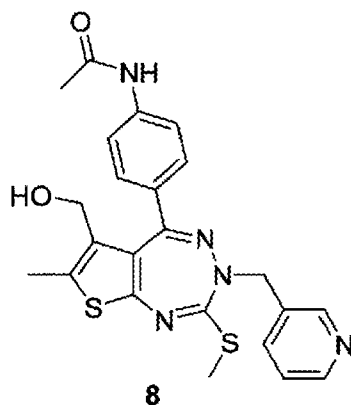
[Fórmula 248]



A una solución del Compuesto 6 (1,5 g, LC-MS: 62 %) en etanol (50 ml) se le añadió PTSA.H₂O (122 mg, 0,63 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), eluido con metanol al 8 %/DCM, para obtener 500 mg del Compuesto 7 (pureza por LC-MS: 58 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 452,12

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(6-(hidroximetil)-7-metil-2-(metiltio)-3-(piridin-3-ilmetil)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 8)

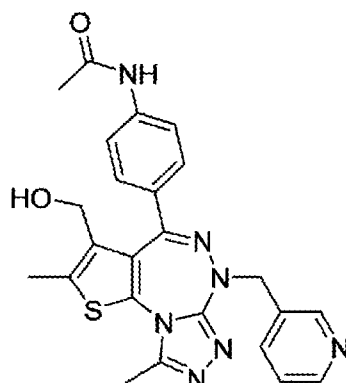
[Fórmula 249]



A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 7 (500 mg, LC-MS: 58 %) en THF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (111 mg, 2,27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,04 ml, 0,55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 300 mg de un Compuesto 8 en bruto (pureza por LC-MS: 29 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 466,14

Etapa 9: Síntesis de N-(4-(3-(hidroximetil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 96)

[Fórmula 250]



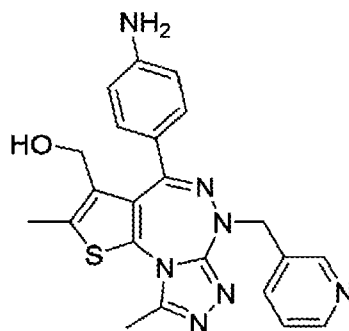
A una solución del Compuesto 8 (300 mg, LC-MS: 29 %) en etanol (10 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (25 mg, 0,13 mmol) y acetilhidrazina (240 mg, 3,22 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por combi flash, eluido con metanol al 10 %/DCM, para obtener 200 mg de un compuesto (LC-MS: 34 % de masa del compuesto del Ejemplo 96), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 10 mg del compuesto del Ejemplo 96.

Rendimiento: 11 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del Compuesto 8

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,04 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,53 (dd, *J* = 12,72 y 6,36 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 12,59 y 3,79 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 6,11 y 3,91 Hz, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 14,43 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,70 y 4,77 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 7,82, 1,71 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,77 y 1,59 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) y LC-MS (M-1): 472,24

Etapla 10: Síntesis de (4-(4-aminofenil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-3-il)metanol (compuesto del Ejemplo 107)

[Fórmula 251]



A una solución del compuesto del Ejemplo 96 (350 mg, LC-MS: 75 %) en THF (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento Grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 % (en acetonitrilo al 15 % en agua), para obtener 200 mg del compuesto del Ejemplo 107 (LC-MS: 87 %), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 50 mg del compuesto del Ejemplo 107.

Rendimiento: 20 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del compuesto del Ejemplo 96

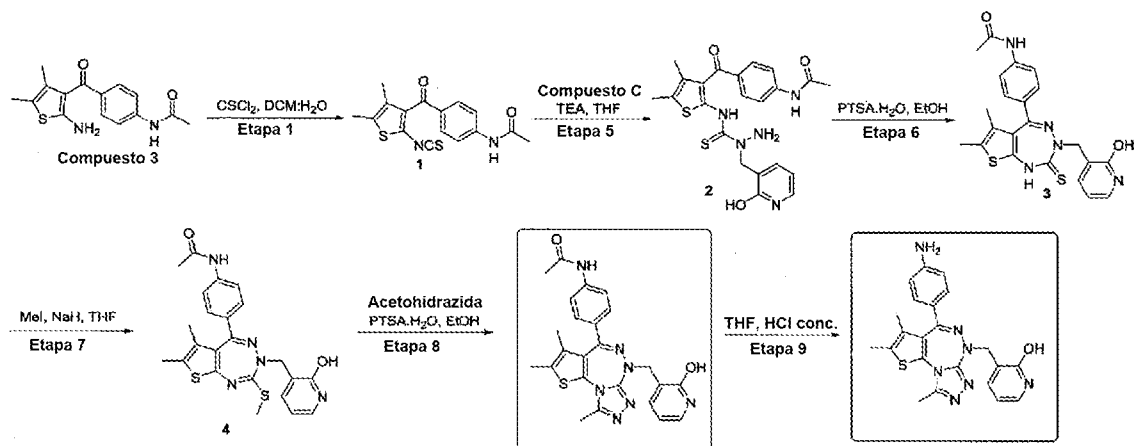
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,48 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,71 (dd, *J* = 12,51, 5,80 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 12,51, 3,97 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 4,27 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 14,34 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 14,34 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,49 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 7,5, 4,5 Hz, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,88, 1,53 Hz,

1H), 8,61 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 432,19

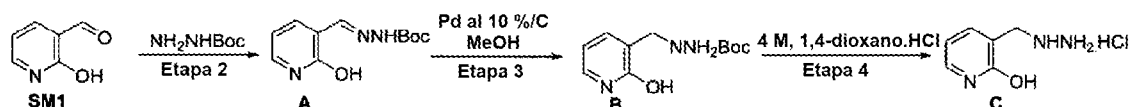
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 97 y 101:

[Fórmula 252]

5



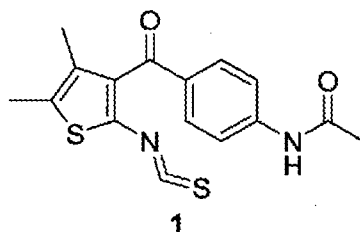
[Fórmula 253]



10

Etapa 1: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 1)

[Fórmula 254]

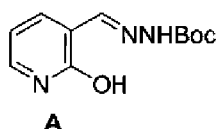


15 A una solución de tiofosgeno (2 ml, 26,04 mmol) en agua (20 ml) se le añadió una solución del Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 71 (5 g, 17,36 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 1 en bruto (LC-MS: 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ($M+1$): 331,19

20

Etapa 2: Síntesis de (Z)-2-((2-hidroxipiridin-3-il)metileno)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto A)

[Fórmula 255]



25

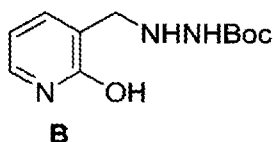
A una solución de SM1 (10 g, 81,3 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (11,8 g, 89,43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, el metanol se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 13 g del Compuesto A.

30

R: 67,5 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,45 (s, 9H), 6,27 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 238,15.

5 Etapa 3: Síntesis de 2-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto B)

[Fórmula 256]

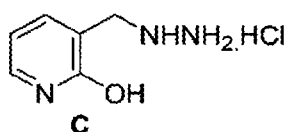


10 A una solución del Compuesto A (5 g, 21,1 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1 g), y la mezcla de reacción se agitó a presión de globo durante 72 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituro con éter dietílico para obtener 2,5 g del Compuesto B.

15 R: 67,5 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,35 (s, 9H), 3,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,76 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,51 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 240,20 (masa de-boc).

Etapa 4: Síntesis de clorhidrato de 3-(hidrazinilmetil)piridin-2-ol (Compuesto C)

[Fórmula 257]

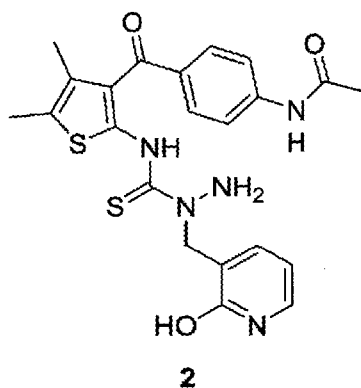


20 A una solución del Compuesto B (2,5 g, 10,46 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió 1,4-dioxano·HCl 4 M (30 ml) a 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituro con éter dietílico para obtener 2 g del Compuesto C.

25 R: 67,5 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,88 (s, 2H), 6,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 6,4$ y 2 Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 6,4$ y 2 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 140,23

30 Etapa 5: Síntesis de N-(4-(2-(1-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carbotioamida)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 2)

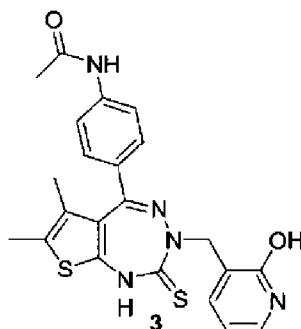
[Fórmula 258]



35 A una solución del Compuesto 1 (3 g, LC-MS: 83 %) en THF (60 ml) se le añadió TEA (3,2 ml, 22,72 mmol), seguido del Compuesto C (1,92 g, 9,09 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituro con éter dietílico para obtener 5 g del Compuesto 2 (LC-MS: 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ($M+1$): 470,24.

Etapa 6: Síntesis de N-(4-(3-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 3)

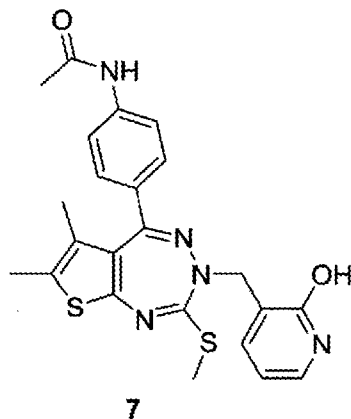
[Fórmula 259]



A una solución del Compuesto 2 (5 g, LC-MS: 84 %) en etanol (60 ml) se le añadió PTSA.H₂O (405 mg, 2,13 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluido con metanol al 6 %/DCM, para obtener 2,5 g del Compuesto 3 (LC-MS: 55 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 452,25.

Etapa 7: Síntesis de N-(4-(3-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 4)

[Fórmula 260]



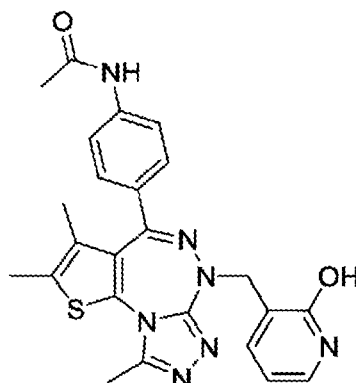
A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 3 (20 g, LC-MS: 73 %) en THF (600 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,54 g, 88,69 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (1,93 ml, 31,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 4 en bruto. El compuesto en bruto se trituró con acetato de etilo para obtener 6 g del Compuesto 4.

R: 40 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del Compuesto 3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,32 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 6,19 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 28 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,13 (s a, 1H), 11,69 (s a, 1H) y LC-MS (M+1): 466,21.

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(6-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 97)

[Fórmula 261]

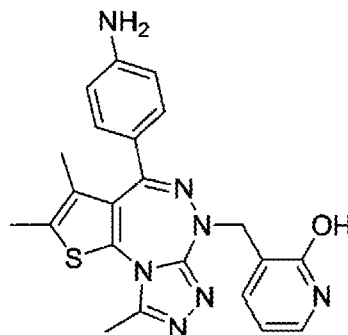


A una solución del Compuesto 4 (6 g, 12,9 mmol) en etanol (200 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (490 mg, 2,58 mmol) y acetilhidrazina (4,8 g, 64,51 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10 %/DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento Grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo al 25 % en agua, para obtener 1,4 g del compuesto del Ejemplo 97 (LC-MS: 87 %), que se purificó adicionalmente por SFC para obtener 720 mg del compuesto del Ejemplo 97.

Rendimiento: 11 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,53 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,51 (d, *J* = 15,13 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 14,91 Hz, 1H), 6,19 (t, *J* = 6,69 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 8,77 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H), 11,62 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 474,16

Etapas 9: Síntesis de 3-((4-(4-aminofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-2-ol (compuesto del Ejemplo 101)

[Fórmula 262]



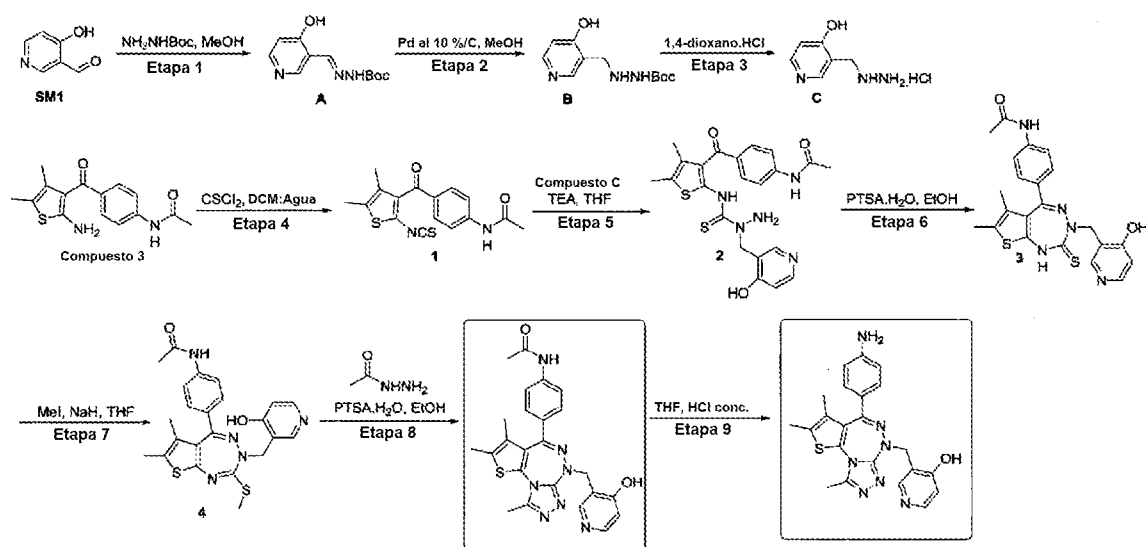
A una solución del compuesto del Ejemplo 97 (3 g, LC-MS: 31 %) en THF (30 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (30 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 500 mg de un compuesto en bruto (LC-MS: 81 %). El compuesto del Ejemplo 101 (92 mg) se obtuvo mediante purificación por HPLC preparativa.

Rendimiento: 11 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del compuesto del Ejemplo 97

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,46 (d, *J* = 15,56 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 15,26 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,17 (t, *J* = 6,71 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 11,58 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 432,15

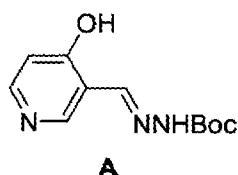
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 98 y 102:

[Fórmula 263]



- 5 Etapa 1: Síntesis de (Z)-2-((4-hidroxipiridin-3-il)metileno)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto A)

[Fórmula 264]

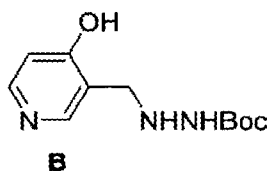


- 10 A una solución del compuesto SM1 (10 g, 81,22 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (11,8 g, 89,34 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el metanol se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 16 g del Compuesto A.

- 15 Rendimiento: 83 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,45 (s, 9H), 6,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,82 (s a, 1H), 11,77 (s a, 1H) y LC-MS ($M+1$): 238,05

Etapa 2: Síntesis de 2-((4-hidroxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto B)

[Fórmula 265]

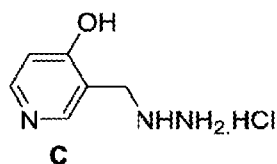


- 20 A una solución del Compuesto A (16 g, 67,51 mmol) en metanol (500 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (4 g), y la mezcla de reacción se agitó en un agitador Parr a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 551,58 kPa (80 psi) durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con metanol, y el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para obtener 9,2 g del Compuesto B.

- 25 Rendimiento: 57 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,36 (s, 9H), 3,57 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,61 (s a, 2H), 8,24 (s a, 1H), 11,33 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 240,06.

- 30 Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de 3-(hidrazinilmetil)piridin-4-ol (Compuesto C)

[Fórmula 266]

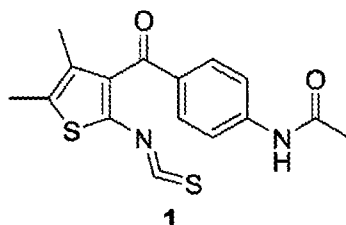


A una solución del Compuesto B (9,2 g, 38,49 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió 1,4 dioxano·HCl (4 M, 50 ml) a 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 9 g del Compuesto C (con sales en exceso). El Compuesto C se confirmó por ¹H RMN y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,04 (s, 3H), 7,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 9,75 Hz, 2H), 11,52 (s, 1H).

Etapla 4: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 1)

[Fórmula 267]

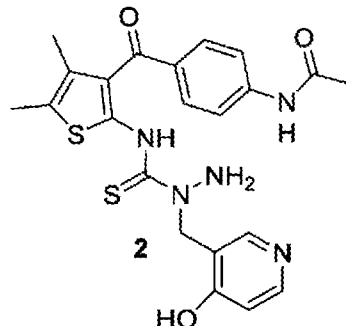


A una solución de tiofosgeno (10 ml, 130,2 mmol) en agua (250 ml) se le añadió una solución del Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 71 (50 g, 173 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con DCM, para obtener 40 g del Compuesto 1. LC-MS (*M*+1): 331,09

Rendimiento: 70 %, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 5: Síntesis de N-(4-(2-(1-((4-hidroxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carbotioamida)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 2)

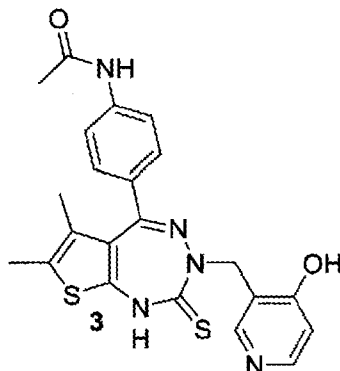
[Fórmula 268]



A una solución del Compuesto 1 (40 g, 120,8 mmol) en THF (200 ml) se le añadió trietilamina (21,3 ml, 151,51 mmol), seguido del Compuesto C (12,78 g, 60,6 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 80 g (LC-MS: 42 %) de un Compuesto 2 en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (*M*+1): 470,20

Etapa 6: Síntesis de N-(4-(3-((4-hidroxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 3)

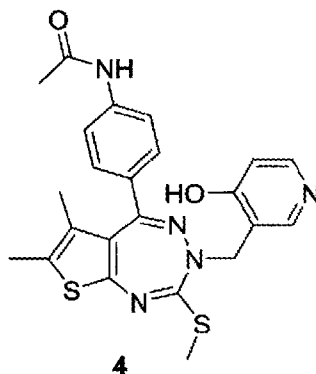
[Fórmula 269]



A una solución del Compuesto 2 (80 g, LC-MS: 42 %) en etanol (400 ml) se le añadió PTSA.H₂O (1,6 g, 8,52 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), eluido con metanol al 3 %/DCM, para obtener 50 g del Compuesto 3 (LC-MS: 72 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 452,15

Etapa 7: Síntesis de N-(4-(3-((4-hidroxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 4)

[Fórmula 270]



A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 3 (50 g, LC-MS: 72 %) en THF (1,000 ml) se le añadió hidruro de sodio (8,85 g, 221 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (5,5 ml, 88,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200), eluido con metanol al 8 %/DCM, y se recogieron dos fracciones. Los detalles son como se indican a continuación.

Fracción 1: 7 g del Compuesto 4 (LC-MS: 92 %)

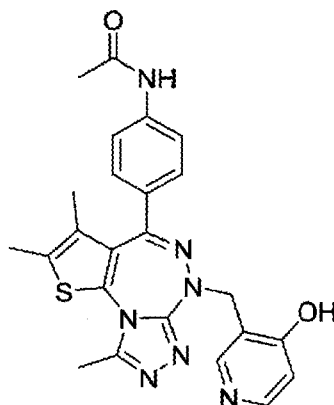
Fracción 2: 20 g del Compuesto 4 (LC-MS: 59 %)

Las fracciones mencionadas anteriormente se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,22 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 6,09 (dd, J = 0,8 y 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 3H), 10,14 (s, 1H), 11,31 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 466,24.

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(6-((4-hidroxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 98)

[Fórmula 271]



5

A una solución del Compuesto 4 (4 g, LC-MS: 92 %) en etanol (80 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (326 mg, 1,72 mmol) y acetilhidrazina (1,9 g, 25,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento combiflash, eluido con metanol al 12 %/DCM, para obtener 900 mg, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener 255 mg del compuesto del Ejemplo 98.

10

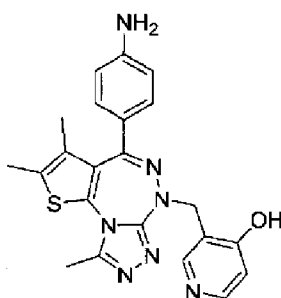
Rendimiento: 4 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,53 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,51 (d, *J* = 15,13 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 14,91 Hz, 1H), 6,19 (t, *J* = 6,69 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,62 (d, *J* = 8,77 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H), 11,62 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 474,20

15

Etapa 9: Síntesis de 3-((4-(4-aminofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-4-ol (compuesto del Ejemplo 102)

20

[Fórmula 272]



25

A una solución del compuesto del Ejemplo 98 (200 mg, 0,42 mmol) en THF (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (10 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 150 mg de un compuesto en bruto, que se trituró con acetonitrilo y se filtró. El sólido se disolvió en acetonitrilo: agua (8:2, 5 ml) y se liofilizó para obtener 118 mg del compuesto del Ejemplo 102.

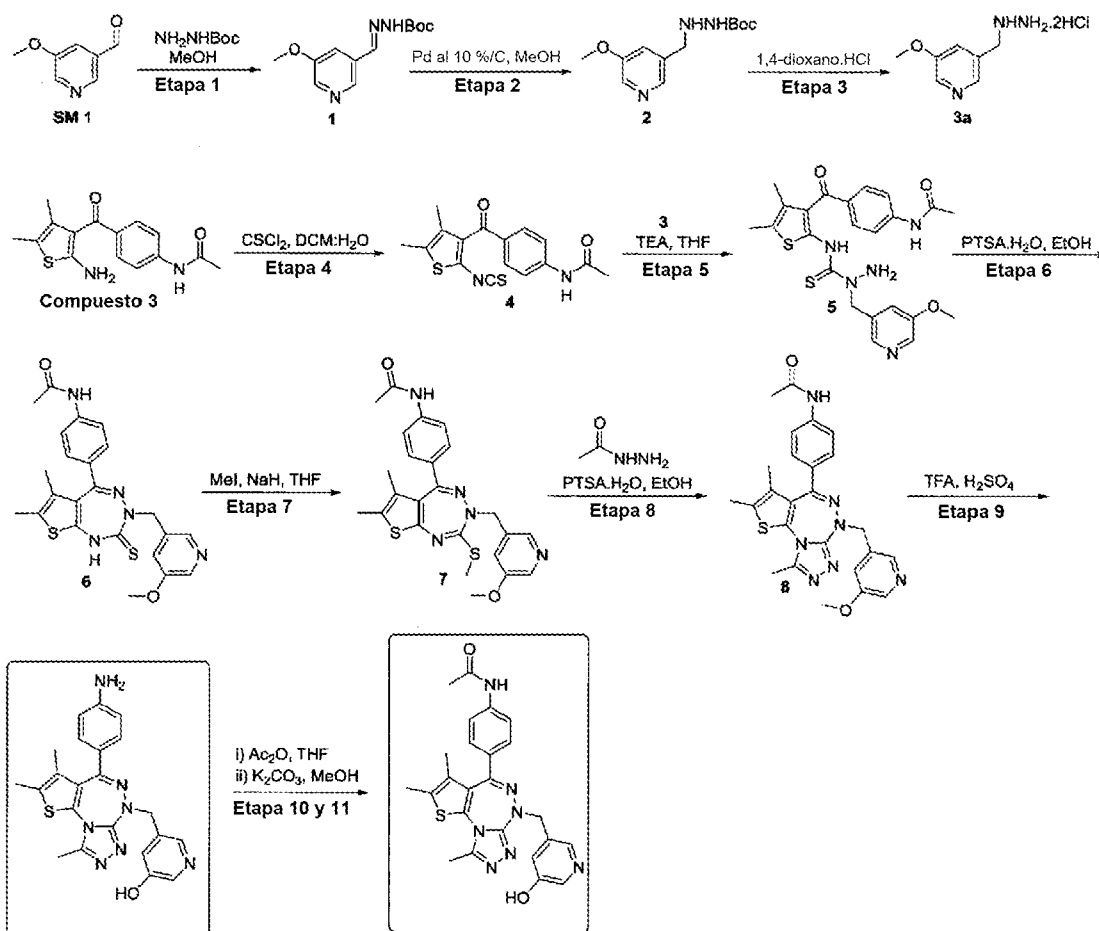
30

Rendimiento: 63 %, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61 (s, 3H), 2,27-2,37 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,40 (d, *J* = 14,43 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 14,67 Hz, 1H), 5,63 (s a, 2H), 6,09 (s a, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 7,59 (s a, 2H), 11,31 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 432,15

35

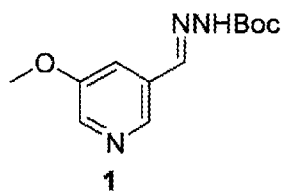
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 99 y 103:

[Fórmula 273]



5 Etapa 1: Síntesis de (E)-2-((5-metoxipiridin-3-il)metileno)-hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1)

[Fórmula 274]

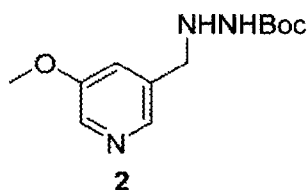


10 A una solución de SM1 (1 g, 7,29 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (1,06 g, 8,02 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, el metanol se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituroó con éter dietílico para obtener 1,5 g del Compuesto 1.

15 R: 82 %, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 7,69 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H) y LC-MS (M+1): 252,18.

Etapa 2: Síntesis de 2-((5-metoxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 2)

[Fórmula 275]

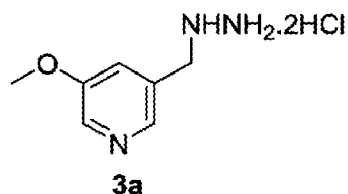


A una solución del Compuesto 1 (1,5 g, 5,97 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (300 mg), y la mezcla de reacción se agitó a una presión de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con metanol y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 1,2 g del Compuesto 2.

R: 82 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 254,12

Etapas 3: Síntesis de 3-(hidrazinilmetil)-5-metoxipiridina (Compuesto 3)

[Fórmula 276]

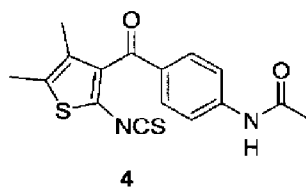


A una solución del Compuesto 2 (6,5 g, 25,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 1,4 dioxano-HCl 4 M (200 ml) a 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 5,5 g del Compuesto 3a.

R: 96 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,00 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,52 (s, 3H) y LC-MS ($M+1$): 154,41

Etapas 4: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 4)

[Fórmula 277]

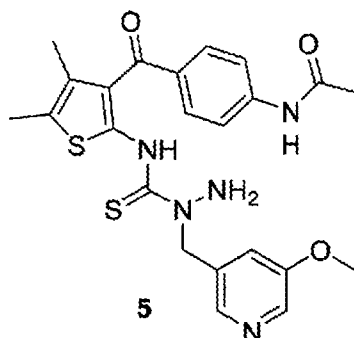


A una solución enfriada (0 °C) de tiofosgeno (4 ml, 52,08 mmol) en agua (100 ml) se le añadió el Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 71 (10 g, 34,7 mmol) en DCM (400 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8 g de un Compuesto 5 en bruto.

R: 70 %, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79-7,82 (m, 3H) y LC-MS ($M+1$): 330,90

Etapas 5: Síntesis de N-(4-(2-(1-((5-metoxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carbotioamida)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 5)

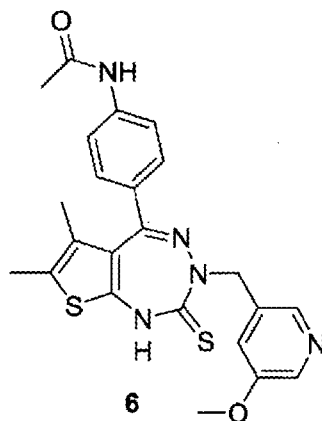
[Fórmula 278]



A una solución del Compuesto 4 (8 g, 24,24 mmol) en THF (160 ml) se le añadió TEA (8,5 ml, 60,60 mmol), seguido del Compuesto 3a (5,47 g, 24,24 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 12 g del Compuesto 5 (LC-MS: 76,2 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 484,12

- 10 Etapa 6: Síntesis de N-(4-(3-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno [2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 6)

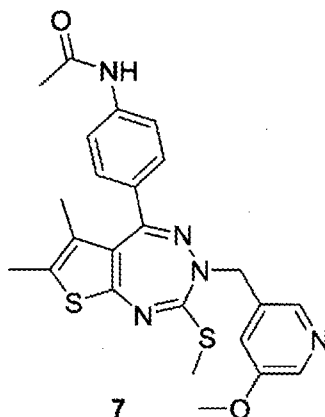
[Fórmula 279]



- 15 A una solución del Compuesto 5 (12 g, LC-MS: 76,2 %) en etanol (250 ml) se le añadió PTSA.H₂O (944 mg, 4,49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120), eluido con metanol al 10 %/DCM, para obtener 6 g del Compuesto 6 (LC-MS: 70 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 466,17

- 25 Etapa 7: Síntesis de N-(4-(3-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 7)

[Fórmula 280]

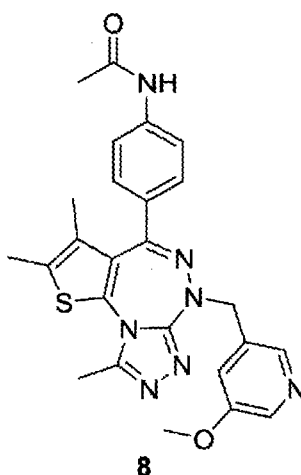


A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 6 (6 g, LC-MS: 70 %) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,29 g, 32,24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (0,64 ml, 10,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 60-120), eluido con metanol al 8 %/DCM, para obtener 3 g del Compuesto 7 (LC-MS: 50,6 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,71 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H) y LC-MS (M+1): 494,15

Etapa 8: Síntesis de N-(4-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto 8)

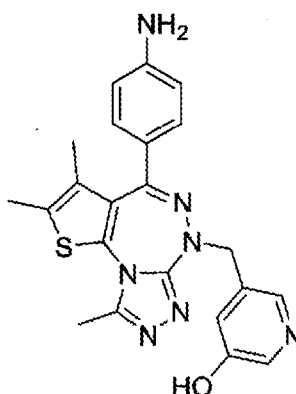
[Fórmula 281]



A una solución del Compuesto 7 (3 g, LC-MS: 50,6 %) en etanol (60 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (240 mg, 1,25 mmol) y acetilhidrazina (2,3 g, 31,31 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 8 en bruto. El Compuesto 8 en bruto se purificó mediante un instrumento Grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo al 25 % en agua, para obtener 1,5 g del Compuesto 8 (LC-MS: 68,6 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 488,24

Etapa 9: Síntesis de 5-((4-(4-aminofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridin-3-ol (compuesto del Ejemplo 103)

[Fórmula 282]



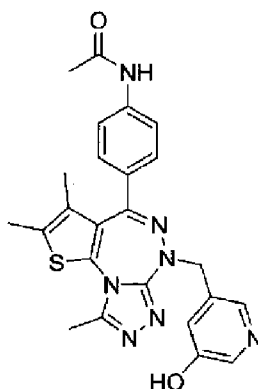
A una solución del Compuesto 8 (1,4 g, LC-MS: 68,6 %) en un tubo sellado se le añadieron TFA (20 ml) y ácido sulfúrico (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120 °C durante 60 horas. El análisis por LC-MS mostró el 47 % del compuesto del Ejemplo 103 y el 40 % del Compuesto 8 desacetilado. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 850 mg de un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento Grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo al 25 % en agua, para obtener 350 mg del compuesto del Ejemplo 103 (HPLC: 85 %) y 400 mg de un Compuesto 8 desacetilado (LC-MS: 98 %). Los 350 mg anteriores se purificaron adicionalmente por SFC para obtener 115 mg del compuesto del Ejemplo 103.

R: 13 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del Compuesto 8

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,63-4,67 (d, *J* = 14,25 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,03 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,77 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,33 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 14,58, 2,08 Hz, 2H), 9,93 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 432,15

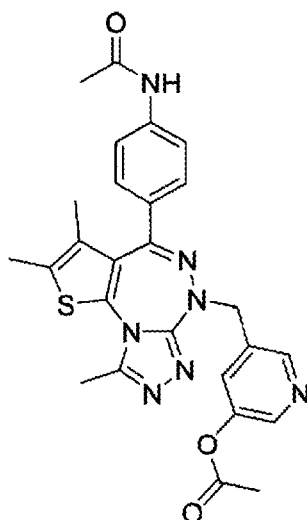
Etapas 10 y 11: Síntesis de N-(4-(6-((5-hidroxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 99)

[Fórmula 283]



A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (500 mg, LC-MS: 82,84 %) en THF (10 ml) se le añadió anhídrido acético (0,2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 600 mg de un compuesto en bruto (LC-MS: 62 %, masa de N y el producto O-acetilado), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (*M*+1): 516,23

[Fórmula 284]



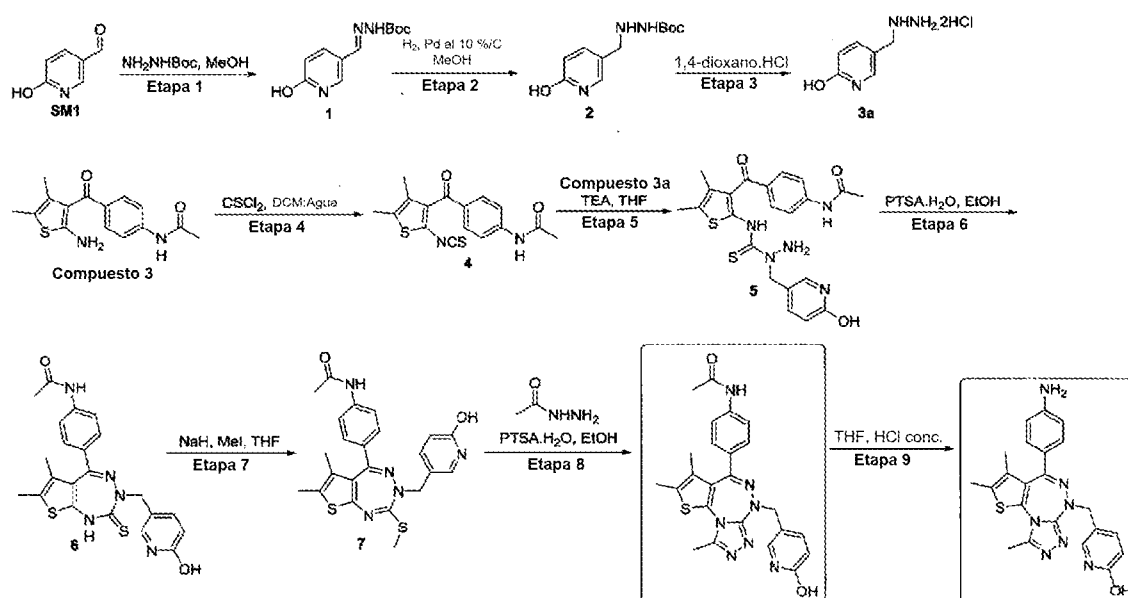
Al compuesto en bruto mencionado anteriormente (600 mg, LC-MS: 62 %, masa de N y el producto O-acetilado) en metanol (25 ml) se le añadió carbonato de potasio (322 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por grace, eluido con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo al 25 % en agua, para obtener 340 mg de un compuesto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para obtener 125 mg del compuesto del Ejemplo 99.

R: 27 %, el rendimiento se calculó basándose en la pureza del compuesto del Ejemplo 103

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,51 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,72 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 14,04 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 2,25 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,14 (s, 1H) y LC-MS (*M*+1): 474,40

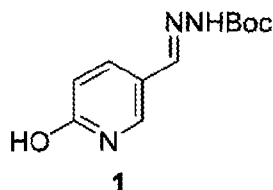
Esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 100 y 104:

[Fórmula 285]



Etapa 1: Síntesis de (E)-2-((6-hidroxipiridin-3-il)metileno)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1)

[Fórmula 286]

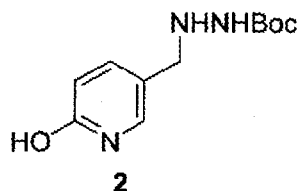


A una solución de SM1 (10 g, 81,3 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió carbazato de *tert*-butilo (11,8 g, 89,43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el metanol se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 17 g del Compuesto 1.

Rendimiento: 88 %, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,44 (s, 9H), 6,39 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 10,74 (s, 1H), 11,79 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 238,31

Etapa 2: Síntesis de 2-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 2)

[Fórmula 287]

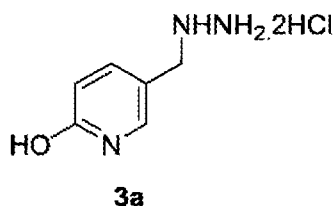


A una solución del Compuesto 1 (15 g, 34,32 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a una presión de globo de hidrógeno de 275,79 kPa (40 psi) a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó para obtener 10 g del Compuesto 2.

Rendimiento: 66 %, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,36 (s, 9H), 3,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,2$ y $2,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 11,39 (s, 1H) y LC-MS ($M+1$): 240,62

Etapa 3: Síntesis de diclorhidrato de 5-(hidrazinilmetil)piridin-2-ol (Compuesto 3a)

[Fórmula 288]

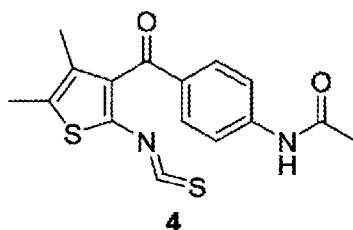


A una solución del Compuesto 2 (10 g, 41,84 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (75 ml) a 5 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico para obtener 9,5 g del Compuesto 3a (LC-MS: 67 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,84 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2$ y $7,2$ Hz, 1H) y LC-MS ($M+1$): 140,02

Etapa 4: Síntesis de N-(4-(2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 4)

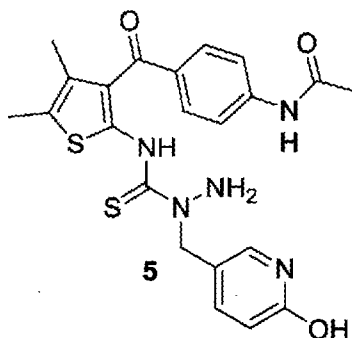
[Fórmula 289]



A una solución de tiofosgeno (10 ml, 130,2 mmol) en agua (250 ml) se le añadió el Compuesto 3 en el Esquema del Ejemplo 71 (50 g, 173 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con DCM, para obtener 40 g del Compuesto 4 (LC-MS: 94 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 331,09

Etapa 5: Síntesis de N-(4-(2-(1-((6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-piridin-3-il)metil)hidrazin-1-carbotoioamida)-4,5-dimetiltiofen-3-carbonil)fenil)acetamida (Compuesto 5)

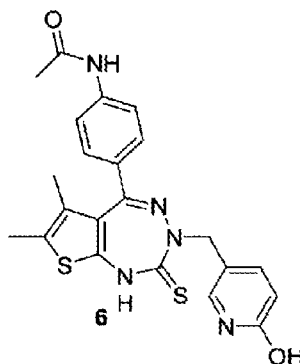
[Fórmula 290]



A una solución del Compuesto 4 (26 g, 78,78 mmol) en THF (260 ml) se le añadió TEA (27,8 ml, 196,95 mmol), seguido del Compuesto 3a (20 g, 94,53 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 5 en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico, y el sólido se filtró y se secó a alto vacío para obtener 35 g del Compuesto 5 (LC-MS: 59 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 470,16

Etapa 6: Síntesis de N-(4-(3-((6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-piridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 6)

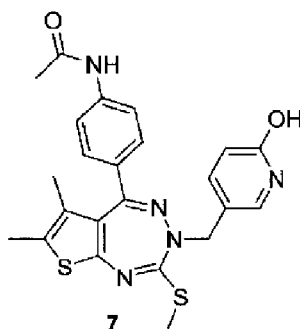
[Fórmula 291]



A una solución del Compuesto 5 (35 g, LC-MS: 59 %) en etanol (1,000 ml) se le añadió PTSA.H₂O (2,83 g, 14,92 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 6 en bruto. El compuesto en bruto se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó para obtener 30 g del Compuesto 6 (LC-MS: 64 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (M+1): 452,21

Etapa 7: Síntesis de N-(4-(3-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6,7-dimetil-2-(metiltio)-3H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazepin-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 7)

[Fórmula 292]

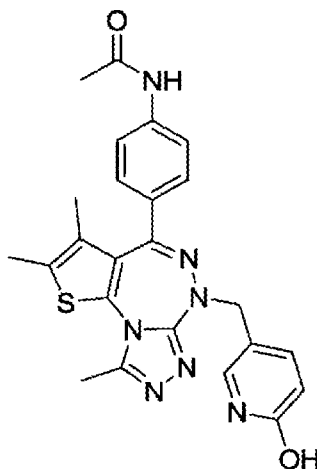


A una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 6 (30 g, LC-MS: 64 %) en THF (600 ml) se le añadió hidruro de sodio (6,6 g, 166,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (2,88 ml, 46,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un Compuesto 7 en bruto. El compuesto en bruto se lavó con acetato de etilo, y el sólido se filtró y se secó para obtener 16 g del Compuesto 7 (LC-MS: 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,40 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,31 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 6,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,42 (dd, *J* = 2,6 y 9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 10,13 (s, 1H), 11,49 (s, 1H) y LC-MS (M+1): 466,17

Etapa 8: Síntesis de N-(4-(6-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 100)

[Fórmula 293]



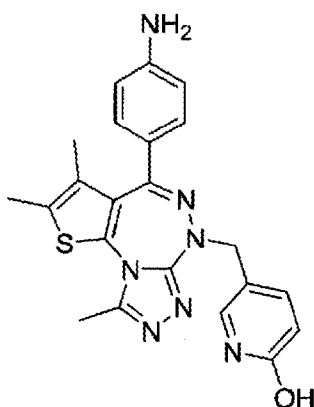
A una solución del Compuesto 7 (16 g, LC-MS: 84 %) en etanol (300 ml) se le añadieron acetohidrazida (12,72 g, 172 mmol) y PTSA.H₂O (1,3 g, 6,88 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y una solución de salmuera. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para obtener 14 g del compuesto del Ejemplo 100 (LC-MS: 57 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,48 (d, *J* = 13,59 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 13,15 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,33 Hz, 2H), 7,44 (s a, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,43, 2,41 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 10,13 (s, 1H), 11,47 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 474,41

- 10 Etapa 9: Síntesis de N-(4-(6-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida (compuesto del Ejemplo 104)

[Fórmula 294]



- 15 A una solución del compuesto del Ejemplo 100 (14 g, LC-MS: 57 %) en THF (140 ml) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (70 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante un instrumento combi, eluido con metanol al 8 %/DCM, para obtener 4,8 g del compuesto del Ejemplo 104 (LC-MS: 80 %). Este se purificó adicionalmente mediante trituración con metanol al 20 %/acetonitrilo, y el sólido se filtró y se secó a alto vacío para obtener 3,35 g del compuesto del Ejemplo 104.

- 25 Rendimiento: 46 %, ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,43 (d, *J* = 13,43 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,43 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,24-6,30 (m, 1H), 6,51-6,55 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,46 y 2,44 Hz, 1H), 11,46 (s a, 1H) y LC-MS (*M*+1): 432,15

<Sales y cristales>

- 30 1. Cristalización de materiales libres

El compuesto del Ejemplo 71 (50 mg, HPLC: 93 %, amorfo) se agitó con 200 µl de acetato de etilo a 20 °C para obtener cristales (cristales de siembra).

- 35 El compuesto del Ejemplo 71 (2,90 g) se disolvió en 120 ml de acetona con calentamiento, se filtró a presión reducida (filtración para eliminar el polvo) y se lavó con 10 ml del mismo disolvente dos veces. El filtrado y la solución de lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta obtener 9,48 g. A los mismos se les añadieron cristales de siembra y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida y se lavaron con acetona fría para obtener 2,809 g de cristales húmedos. Los cristales se secaron a presión reducida a 60 °C durante 7 horas para obtener 2,512 g (87 %, HPLC: 99,82 %, que contenía el 0,3 % de acetona, p.f. de 162 a 165 °C).

2. Cristalización de sales de ácido p-toluenosulfónico

- 45 El compuesto del Ejemplo 71 (229 mg (0,5 mmol) y p-TsOH·H₂O (99,9 mg (1,05 equiv.)) se disolvieron en 2,0 ml de etanol con calentamiento y se concentraron a presión reducida para obtener 350 mg de un residuo espumoso. Entre estos, se disolvieron 50 mg en 100 µl de acetona al 95 % que contenía agua, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y se dejó en reposo a 25 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con acetona fría al 95 % que contenía agua. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C durante 5 horas para obtener 32 mg (HPLC: 99,26 %, que contenía el 0,4 % de acetona) de 1,0 tosilato (cristales de siembra).

El compuesto del Ejemplo 71 (2,00 g) se disolvió en 3,5 ml de acetona al 95 % que contenía agua con calentamiento, se filtró a presión reducida (filtración para eliminar el polvo) y se lavó con 1,0 ml del mismo disolvente dos veces. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, a los mismos se les añadieron 831 mg (1,0 equiv.) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, y la mezcla se disolvió con calentamiento. A la misma se le añadieron cristales de siembra, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas y se dejó en reposo a 3 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida y se lavaron con acetona fría para obtener 2,400 g de 1,0 p-toluenosulfonato (87 %, HPLC: 99,05 %). Los cristales se secaron a presión reducida a 60 °C durante 14,5 horas para obtener 2,354 g (86 %, HPLC: 99,08 %, que contenía el 0,6 % de acetona, p.f. 217 a 219 °C).

3. Cristalización de fumaratos

El compuesto del Ejemplo 71 (2,00 g) se disolvió en 3,0 ml de acetona al 95 % que contenía agua con calentamiento, y la mezcla se filtró a presión reducida (filtración para eliminar el polvo) y se lavó con 1,0 ml del mismo disolvente dos veces. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, a los mismos se les añadieron 507 mg de ácido fumárico (1,0 equiv.), y la mezcla se disolvió con calentamiento. La mezcla se agitó a razón de 60 °C a 20 °C durante 2 horas y a 20 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida y se lavaron con acetona fría al 95 % que contenía agua para obtener 1,992 g de 0,5 fumarato (HPLC: 98,91 %). Los cristales se secaron a presión reducida a 60 °C durante 11 horas para obtener 1,954 g (87 %, HPLC: 98,91 %, que contenía <0,1 % de acetona, p.f. 157 a 159 °C).

4. Cristalización de succinatos

El compuesto del Ejemplo 71 (46 mg (0,1 mmol)) y ácido succínico (12 mg (1,00 equiv.)) se disolvieron en 105 µl de acetona al 95 % que contenía agua, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y se dejó en reposo a 25 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con acetona fría al 95 % que contenía agua. Los cristales se secaron al aire a 25 °C para obtener 27 mg de 0,5 succinato (HPLC: 98,99 %) (cristales de siembra).

El compuesto del Ejemplo 71 (2,00 g) se disolvió en acetona al 95 % que contenía agua (3,0 ml) con calentamiento, y la mezcla se filtró a presión reducida (filtración para eliminar el polvo) y se lavó con 1,0 ml del mismo disolvente dos veces. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, a los mismos se les añadieron 516 mg (1,0 equiv.) de ácido succínico, y la mezcla se disolvió con calentamiento. A la misma se le añadieron cristales de siembra, y la mezcla se agitó a razón de 35 °C a 25 °C durante una hora y a 20 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida y se lavaron con acetona fría al 95 % que contenía agua para obtener 1,744 g de 0,5 succinato. Los cristales se secaron a presión reducida a 60 °C durante 7 horas para obtener 1,717 g (76 %, HPLC: 99,22 %, que contenía el 0,2 % de acetona, p.f. 141 a 145 °C).

5. Cristalización de maleatos

El compuesto del Ejemplo 71 (229 mg (0,5 mmol)) y ácido maleico (58 mg (1,00 equiv.)) se disolvieron en 2,0 ml de etanol con calentamiento, y la mezcla se concentró a presión reducida hasta obtener 544 mg, y a la misma se le añadieron 350 µl de éter dietílico y se agitaron a 25 °C durante 3 horas. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con etanol/éter dietílico (1/1), seguido de éter dietílico. Los cristales se secaron al aire a 25 °C para obtener 179 mg de 1,0 maleato (HPLC: 96,40 %, que contenía el 3 % de etanol) (cristales de siembra).

El compuesto del Ejemplo 71 (2,00 g) se disolvió en 3,0 ml de acetona al 95 % que contenía agua con calentamiento, y la mezcla se filtró a presión reducida (filtración para eliminar el polvo) y se lavó con 1,0 ml del mismo disolvente dos veces. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, a los mismos se les añadieron 507 mg (1,0 equiv.) de ácido maleico, y la mezcla se disolvió con calentamiento. A la misma se le añadieron cristales de siembra, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida y se lavaron con acetona fría para obtener 1,648 g de maleato, que era un cristal mixto de 1,0 sal y 0,5 sal con 3:1. Los cristales y el residuo concentrado del líquido madre se combinaron, a los mismos se les añadieron 5,0 ml de acetona al 95 % que contenía agua, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla regresó gradualmente a la temperatura ambiente y se agitó a 20 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron a presión reducida, se lavaron con acetona fría al 95 % que contenía agua y se secaron a presión reducida a 60 °C durante 7 horas. Se obtuvieron 1,263 g (56 %, HPLC: 98,98 %, que contenía <0,1 % de acetona, p.f. 157 a 158 °C) de 0,5 maleato.

<Polimorfo cristalino>

6. Cristalización de clorhidratos

1) Cristales de clorhidrato de Forma I

El compuesto del Ejemplo 71 (2,00 g, 4,37 mmol) se disolvió en 17,0 ml de etanol con calentamiento, y después de la filtración para eliminar el polvo, al mismo se le añadieron 382 µl (1,05 equiv.) de HCl conc. a 45 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, a 25 °C durante 16 horas y a 3 °C durante 1,5 horas. Los cristales

precipitados se filtraron y se secaron a presión reducida a 60 °C durante 6 horas para obtener 1,735 g de cristales de 1,0 clorhidrato de Forma I [80 %, HPLC: 98,87 %, EtOH al 0,8 %, H₂O al 0,51 %, p.f. 260-275 °C, IC del método de cromatografía iónica: 7,16 % (valor calculado: 7,19 %)].

- 5 XRD 2θ (altura relativa): 8,330 (2,71), 8,937 (5,83), 10,290 (24,24), 10,550 (100,00), 13,405 (2,63), 15,457 (2,10), 16,065 (20,41), 16,727 (2,43), 17,044 (6,34), 17,192 (4,50), 17,485 (13,47), 18,001 (10,63), 18,608 (7,51), 19,120 (2,95), 20,588 (16,76), 21,236 (37,40), 21,555 (3,44), 21,945 (12,43), 22,408 (3,61), 22,722 (24,37), 23,433 (10,13), 24,140 (7,71), 24,913 (8,50), 25,228 (8,47), 25,524 (7,96), 25,958 (16,54).
 10 IR (KBr), cm⁻¹: 3424,48, 3221,50, 3050,83, 1676,32, 1596,77, 1523,49, 1428,51, 1405,85, 1368,73, 1314,25, 1279,54, 1260,74, 680,27, 597,34.

2) Cristales de clorhidrato de Forma IV

- 15 El compuesto del Ejemplo 71 (3,00 g, 6,55 mmol) se disolvió en 100 ml de metanol con calentamiento, al mismo se le añadieron 2,46 ml (1,5 equiv.) de 4 mol/l de HCl en una solución de acetato de etilo, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 3,406 g de un residuo espumoso. Entre estos, se pesaron 200 mg, se disolvieron en 0,40 ml de agua y se dejaron en reposo a 25 °C durante 16 horas. Los cristales precipitados se filtraron para obtener 157 mg de cristales de 1,0 clorhidrato de Forma IV (H₂O al 9,56 %, p.f. 262-275 °C).
- 20 XRD 2θ (altura relativa): 6,976 (19,38), 7,154 (42,47), 9,622 (100,00), 11,551 (14,74), 11,676 (16,99), 12,276 (15,32), 15,398 (14,74), 11,676 (16,99), 12,276 (15,32), 15,398 (14,44), 15,936 (16,47), 17,001 (22,01), 17,870 (11,25), 18,753 (16,82), 19,045 (11,57), 19,160 (16,60), 19,279 (53,90), 21,001 (15,78), 21,379 (21,54), 21,886 (55,75), 22,141 (22,46), 23,601 (18,58), 24,320 (21,71), 25,815 (17,80), 26,465 (32,16), 27,465 (23,68), 28,574 (33,71), 29,056 (22,72), 29,134 (16,87), 35,950 (12,44).
 25 IR (KBr), cm⁻¹: 3407,60, 3224,40, 1676,32, 1598,22, 1575,56, 1558,68, 1523,49, 1428,51, 1405,85, 1369,69, 1314,73, 1279,54, 1260,25, 680,75, 604,57, 597,82.

3) Cristales de clorhidrato de Forma II

- 30 El compuesto del Ejemplo 71 (3,00 g, 6,55 mmol) se disolvió en 100 ml de metanol con calentamiento, al mismo se le añadió una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo (2,46 ml (1,5 equiv.)), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 3,406 g de un residuo espumoso. Entre estos, se pesaron 50 mg, se disolvieron en 0,15 ml de metanol y se dejaron en reposo a 25 °C durante 24 horas. Los cristales precipitados se filtraron para obtener 25 mg de cristales de 1,0 clorhidrato de Forma II (H₂O al 2,86 %, p.f. 260-265 °C).
- 35 XRD 2θ (altura relativa): 8,453 (5,79), 9,094 (1,60), 10,625 (72,92), 10,706 (100,00), 16,091 (2,13), 16,188 (1,72), 16,848 (3,01), 17,174 (1,79), 18,110 (3,49), 18,699 (1,04), 20,696 (5,34), 21,372 (41,96), 22,080 (1,36), 22,807 (2,15), 23,497 (1,24), 23,599 (1,44), 24,962 (1,14), 25,359 (10,23), 25,965 (1,28).
 40 IR (KBr), cm⁻¹: 3419,65, 3093,26, 2415,40, 2097,69, 1676,32, 1634,38, 1598,22, 1523,97, 1473,83, 1428,51, 1405,85, 1369,21, 1314,73, 1279,54, 1260,74, 1179,26, 1019,19, 962,79, 904,45, 841,29, 798,87, 748,25, 680,27, 597,82, 534,67, 522,13, 491,28, 468,14.

4) Cristales de clorhidrato de Forma III

- 45 El compuesto del Ejemplo 71 (3,00 g, 6,55 mmol) se disolvió en 100 ml de metanol con calentamiento, al mismo se le añadió una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo (2,46 ml (1,5 equiv.)), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 3,406 g de un residuo espumoso. Entre estos, se pesaron 50 mg, se disolvieron en 0,10 ml de agua y se dejaron en reposo a 25 °C durante 7 días. Los cristales precipitados se filtraron para obtener 15 mg (p.f. 260-265 °C) de cristales de 1,0 clorhidrato de Forma III.
- 50 XRD 2θ (altura relativa): 8,481 (3,28), 9,045 (8,82), 10,374 (26,96), 10,374 (82,87), 10,702 (100,00), 13,481 (2,39), 15,479 (1,95), 16,167 (13,74), 16,882 (3,84), 17,118 (4,07), 17,605 (7,94), 18,070 (23,16), 18,728 (2,53), 19,262 (1,12), 20,723 (6,31), 21,355 (63,77), 22,089 (10,26), 22,398 (2,74), 22,651 (12,96), 22,834 (17,69), 23,558 (22,70), 24,155 (3,11), 24,281 (3,12), 24,956 (3,62), 25,041 (2,96), 25,232 (3,96), 25,389 (15,56), 25,698 (3,81).
 55 IR (KBr), cm⁻¹: 3423,03, 3091,81, 1676,32, 1635,34, 1598,70, 1524,94, 1472,87, 1428,51, 1405,85, 1370,18, 1314,73, 1279,54, 1260,74, 1179,26, 845,15, 798,87, 748,25, 680,75, 597,82, 520,20.

5) Cristales de clorhidrato de Forma I

- 60 El compuesto del Ejemplo 71 (31,43 g, 68,68 mmol) se disolvió en 1,600 ml de acetona con calentamiento, seguido de filtración para eliminar el polvo, y se concentró a presión reducida a 50 °C hasta obtener 50,4 g de líquido residual. A continuación, al mismo se le añadieron 33,74 ml de 2,44 mol/l de HCl (1,2 equiv.) a 50 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 61 horas, a 25 °C durante 16 horas y a 3 °C durante 1,5 horas [se añadieron gradualmente 61 ml (2 V) de acetona durante la agitación]. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a presión reducida a 60 °C durante 5 horas para obtener 26,24 g de cristales de 1,0 clorhidrato de Forma I (77 %, HPLC: 99,74 %, acetona al 0,1 %, p.f. 266-272 °C).
- 65

Condiciones del análisis por HPLC del compuesto del Ejemplo 71

HPLC, 20 min: Columna: X-Bridge C-18 (3,5 µm, 150 x 4,6 mm de d.i.; Waters Corporation), Eluyente: A = acetato de amonio 10 mM, B = acetonitrilo, Caudal: 1,0 ml/min, Temp.: 40 °C, Detector: UV 280 nm. El gradiente es como se indica a continuación. A:B = 90:10 a 5:95 (12 min) a 2:98 (15 min) a 2:98 (20 min), 90:10 (20,1-30 min) Sistema HPLC; Shimadzu LC-20A, Detector; Shimadzu SPD-20A, longitud de onda; 280 nm

[Prueba farmacológica]

Prueba de evaluación de la actividad inhibidora de BRD4

Para evaluar la actividad inhibidora de BRD4 de los presentes compuestos, se realizó un ensayo de unión de BRD4-H4KAc4 mediante un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada. El método específico se describe a continuación.

(Preparación de reactivos)

El tampón de ensayo 10x (HEPES 500 mM, NaCl 1 M, CHAPS al 0,5 %, BSA al 1 %, pH 7,4) HEPES (disponible en DOJINDO LABORATORIES, N.º de cat. GB10), NaCl (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 191-01665), CHAPS (disponible en DOJINDO LABORATORIES, N.º de cat. C008) y BSA (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 013-21275) se disolvieron en MilliQ agua, y la mezcla se ajustó a pH 7,4. Después del ajuste del pH, la solución se diluyó en una probeta graduada con agua MilliQ para preparar un tampón de ensayo 10x con concentraciones finales de HEPES 500 mM, NaCl 1 M, CHAPS al 0,5 % y una solución al 1 % de BSA.

Tampón de ensayo 1x

El tampón de ensayo 10x se diluyó con agua MilliQ hasta 10 veces para preparar un tampón de ensayo 1x.

Solución madre peptídica H4KAc4 1 mM

El péptido H4KAc4 (disponible en Toray Research Center, Inc., secuencia SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHR-K(Biotina)-NH₂) se disolvió en tampón de ensayo 1x para preparar una solución madre peptídica H4KAc4 1 mM.

Solución peptídica H4KAc4 250 nM

La solución madre peptídica H4KAc4 1 mM se diluyó con tampón de ensayo 1x hasta 4.000 veces para preparar una solución peptídica H4KAc4 250 nM.

Solución de BRD4 250 nM

La proteína BRD4 recombinante de tipo fusionada con etiqueta His en el extremo N/etiqueta FLAG en el extremo C (44-168) (disponible en Active Motif, N.º de cat. 31380) se diluyó con tampón de ensayo 1x hasta 1.250 veces para preparar una solución de BRD4 250 nM.

Perlas donantes de estreptavidina

Se diluyeron 5 mg/ml de perlas donantes de estreptavidina AlphaScreen (disponibles en PerkinElmer, N.º de cat. 6760002) con tampón de ensayo 1x hasta 50 veces para preparar 100 µg/ml de perlas donantes de estreptavidina.

Perlas aceptoras de quelato de níquel

Se diluyeron 5 mg/ml de perlas aceptoras de quelato de níquel AlphaScreen (disponible en Perkin Elmer, N.º de cat. 6760619M) con tampón de ensayo 1x hasta 50 veces para preparar 100 µg/ml de perlas aceptoras de quelato de níquel.

Perlas AlphaScreen

Se mezclaron 100 µg/ml de perlas donantes de estreptavidina y 100 µg/ml de perlas aceptoras de quelato de níquel en cantidades equivalentes para preparar perlas AlphaScreen.

Solución al 1 % de DMSO

DMSO (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 049-07213) se diluyó con tampón de ensayo 1x hasta 50 veces para preparar una solución al 1 % de DMSO.

Solución de compuesto

Cada compuesto se disolvió en DMSO para preparar una solución madre 5 mM.

5 Cada solución madre 5 mM se diluyó con tampón de ensayo 1x hasta 100 veces para preparar cada una solución 50 μ M.

Cada solución 50 μ M se diluyó en serie con una solución al 1 % de DMSO para preparar una solución 15 μ M, 5 μ M, 1,5 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M, 0,05 μ M, 0,015 μ M y 0,005 μ M, respectivamente.

10 (Método de prueba y método de medición)

Procedimiento experimental

15 Se añadieron una solución al 1 % de DMSO (control) y 2 μ l de cada solución de compuesto en cada concentración a cada pocillo de AlphaPlate-384 (de PerkinElmer, N.º de cat. 6008350). A continuación, se añadieron 2 μ l de una solución de BRD4 250 nM a cada pocillo de AlphaPlate-384. Además, se añadieron 2 μ l de una solución peptídica H4KAc4 250 nM a cada pocillo de AlphaPlate-384. Después de la adición de la solución peptídica H4KAc4 250 nM, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente protegida de la luz durante 60 minutos, y se añadieron 4 μ l de perlas AlphaScreen a cada pocillo de AlphaPlate-384. Después de la adición de las perlas AlphaScreen, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente protegida de la luz durante 60 minutos, la emisión a 520-620 nm tras la excitación a 680 nm se detectó mediante el contador multietiqueta EnVision (de PerkinElmer), y se detectó la unión de BRD4 y H4KAc4. Por otro lado, la evaluación de cada compuesto se realizó por duplicado (2 pocillos por 1 compuesto).

25 (Cálculo de la tasa de inhibición de BRD4)

La tasa de inhibición de BRD4 (%) se calculó mediante la siguiente ecuación usando Microsoft EXCEL 2010.

(Resultados de la prueba y consideración)

30 Las tasas de inhibición de BRD4 (%) para los compuestos de los Ejemplos 1 a 91 como compuestos de prueba se muestran en la Tabla 1.

35 Como resultado del ensayo de unión de BRD4-H4KAc4, los presentes compuestos mostraron una excelente actividad inhibidora de BRD4.

[Tabla 1]

Tabla 1

Ejemplo	% inhibición de la unión de BRD4-H4KAc4 a 10 μ M
1	99,9
2	100,1
3	100,3
4	100,3
5	100,3
6	100,3
7	99,8
8	100,1
9	100,1
10	100,1
11	100,0
12	100,2
13	100,2
14	100,2
15	22,3
16	100,2
17	69,7
18	100,2
19	96,6
20	82,2

40

ES 3 009 020 T3

(continuación)

Ejemplo	% inhibición de la unión de BRD4-H4KAc4 a 10 uM
21	100,2
22	100,0
23	100,1
24	100,0
25	100,2
26	100,2
27	100,6
28	100,7
29	100,9
30	100,9
31	97,8
32	100,0
33	99,2
34	100,0
35	6,6
36	100,2
37	100,3
38	100,3
39	100,3
40	100,0
41	-
42	100,1
43	100,1
44	99,3
45	99,9
46	100,0
47	100,0
48	100,0
49	100,0
50	100,0
51	100,2
52	100,0
53	100,0
54	99,9
55	100,0
56	100,0
57	100,1
58	100,1
59	100,1
60	100,3
61	100,2
62	100,2
63	100,2
64	100,2
65	100,2
66	100,2
67	100,2
68	19,2
69	52,0
70	100,1
71	100,0
72	100,1
73	100,1
74	100,1
75	100,2
76	100,0
77	100,1
78	100,1
79	100,1
80	100,1
81	100,1

(continuación)

Ejemplo	% inhibición de la unión de BRD4-H4KAc4 a 10 uM
82	100,1
83	100,1
84	100,1
85	13,3
86	100,1
87	100,1
88	100,1
89	100,1
90	100,1
91	22,4

[Prueba farmacológica]

5 Prueba de evaluación de la actividad inhibidora de NF- κ B

Para evaluar la actividad inhibidora de NF- κ B de los presentes compuestos, se realizó un ensayo del gen indicador Nf- κ B. El método específico se describe a continuación.

10 (Preparación de reactivos)

Medio de cultivo

15 A medio Eagle modificado de Dulbecco (disponible en Nacalai Tesque, N.º de cat. 08549-35) se le añadieron suero letal bovino (disponible en Bio West, N.º de cat. S1820) y penicilina-estreptomicina (disponible en Gibco, N.º de cat. 15140122), para preparar un medio de cultivo con las concentraciones finales de suero fetal bovino al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomicina.

Solución de TNF- α

20 El gen TNF- α humano recombinante (disponible en R&D Systems, N.º de cat. 210-TA) se disolvió en D-PBS(-) (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 293-72601) para preparar 100 μ g/ml de una solución madre de TNF- α . Se diluyeron 100 μ g/ml de la solución madre de TNF- α con el medio de cultivo para preparar 10 ng/ml de una solución de TNF- α .

25 Solución al 2 % de DMSO

DMSO (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 049-07213) se diluyó hasta 50 veces con el medio de cultivo para preparar una solución al 2 % de DMSO.

30 Solución de compuesto

Cada compuesto se disolvió en DMSO para preparar una solución madre 5 mM.

35 Cada solución madre 5 mM se diluyó con el medio de cultivo hasta 50 veces para preparar cada una solución 100 μ M.

Cada solución 100 μ M se diluyó en serie con una solución al 2 % de DMSO para preparar una solución 10 μ M, 1 μ M y 0,1 μ M, respectivamente.

(Método de prueba y método de medición)

40 Procedimiento experimental

Se prepararon células A549/NF- κ B-luc (disponibles en Panomics, N.º de cat. LR0051) a razón de 375.000 células/ml en el medio de cultivo. La suspensión de células A549/NF- κ B-luc de 375.000 células/ml se sembró a razón de 80 μ l cada vez en una placa de 96 pocillos de color blanco (disponible en Greiner, N.º de cat. 655073). Una hora después de sembrar las células, se añadieron 10 μ l de una solución al 2 % de DMSO (control) y cada solución de compuesto en cada concentración a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Una hora después de la adición de cada solución de compuesto, se añadieron 10 ng/ml de la solución de TNF- α (10 μ l) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Tres horas después de la adición de 10 ng/ml de la solución de TNF- α , se añadieron 100 μ l de reactivo Steady-Glo (disponible en Promega, N.º de cat. E2510) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Después de 30 a 90 minutos de la adición del reactivo Steady-Glo, se detectó la intensidad de luminiscencia de cada pocillo mediante el contador multietiqueta EnVision (disponible en PerkinElmer).

(Cálculo de la tasa de inhibición de NF- κ B)

La tasa de inhibición de NF- κ B (%) se calculó mediante la siguiente ecuación usando Microsoft EXCEL 2010. Además, los valores de CI50 se calcularon a partir de la tasa de inhibición de NF- κ B calculada (%) usando el software de ajuste de curvas XLfit (disponible en IDBS).

(Resultados de la prueba y consideración)

Las tasas de inhibición de NF- κ B (valor de CI50) para los compuestos de los Ejemplos 1 a 109 como compuestos de prueba se muestran en la Tabla 2.

Como resultado del ensayo del gen indicador NF- κ B, los presentes compuestos mostraron actividad inhibidora de NF- κ B.

[Tabla 2]

Tabla 2

Ejemplo	CI50 de la actividad de NF- κ B (nM)
3	51,9
5	27,5
6	86,4
7	735,2
8	104,1
9	17,6
10	191,6
11	291,3
12	32,1
13	233,4
14	275,7
16	77,5
18	144,1
19	1321,8
21	30,3
22	33,6
23	157,9
24	1054,7
25	50,3
26	12,3
27	3101,5
29	265,1
31	150,2
33	87,2
34	611,7
36	401,1
38	106,4
39	620,0
40	699,2
42	1148,0
43	1833,2
44	9850,3
45	429,0
46	682,6
47	554,4
48	296,6
49	197,3
50	355,0
51	264,9
52	5232,6
53	2982,2
55	2763,3
56	942,3
57	558,0
58	728,4

(continuación)

Ejemplo	CI50 de la actividad de NF-κB (nM)
60	1685,9
61	376,9
63	5235,9
64	5492,4
65	895,6
70	1833,7
71	633,7
73	246,2
74	2139,2
75	1926,8
77	1952,5
78	1260,0
79	741,9
80	1109,2
81	47,2
82	135,4
83	2818,3
86	95,3
87	1393,4
88	630,6
89	555,7
90	297,5
92	34,2
94	96,0
99	1644,4
103	288,6
104	3943,6
105	4832,8
106	1837,7
107	2317,4
108	4019,5

[Prueba farmacológica]

5 Prueba del modelo de producción de IL-6 inducida por LPS

Para evaluar la actividad inhibidora de la producción de citocinas inflamatorias en los presentes compuestos, se realizó una evaluación del modelo de producción de IL-6 inducida por LPS. El método específico se describe a continuación.

10 (Preparación de reactivos)

Solución de LPS

- 15 Se disolvieron lipopolisacáridos de *Escherichia coli* O55: B5 (disponible en Sigma Aldrich, N.º de cat. L2880) en una solución salina fisiológica (disponible en Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) para preparar 100 µg/ml de solución de LPS.

Solución al 1 % de metilcelulosa

- 20 Una cantidad apropiada de metilcelulosa (disponible en Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., N.º de cat. M0292) se pesó y se disolvió en agua MilliQ para preparar una solución al 1 % de metilcelulosa.

Soluciones de administración que comprenden el compuesto

- 25 Se pesó una cantidad apropiada de cada compuesto, se trituró con un mortero de ágata y se suspendió o disolvió en una solución al 1 % de metilcelulosa para preparar 1 mg/ml de solución.

(Método de prueba y método de medición)

30 Procedimiento experimental

Se pesaron ratones C57BL/6J (machos, Comprador: Charles River Laboratories Japan, Inc.), antes de dividirlos en un

grupo normal, un grupo de control y grupo al que se administró cada compuesto en función del peso corporal medido usando un número aleatorio, en donde cada grupo contenía 6 muestras. Los ratones se sostuvieron manualmente en las manos y se les administró por vía oral a la fuerza la solución al 1 % de metilcelulosa (grupo normal y de control) o cada solución de administración que comprendía el compuesto (grupo al que se administró cada compuesto) a una dosis de 10 ml/kg en el estómago usando una aguja de alimentación. Después de 30 minutos de la administración de la solución al 1 % de metilcelulosa o cada solución de administración de compuesto, los ratones se sostuvieron manualmente en las manos y se les administró por vía intraperitoneal una solución salina fisiológica (grupo normal) o solución de LPS (grupo de control y grupo al que se administró cada compuesto) a una dosis de 1 mg/kg. Después de 60 minutos desde la administración de la solución de LPS, se extrajo sangre completa de la vena cava abdominal de cada ratón bajo anestesia por inhalación con isoflurano (disponible en Mylan Seiyaku Ltd.) y los ratones fueron sacrificados. La sangre extraída se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se centrifugó a 1,5000 durante 10 minutos para recoger un suero (sobrenadante). El suero extraído se almacenó en un congelador a -80 °C hasta la medición de IL-6 en el suero. La concentración de IL-6 en el suero de cada ratón se midió mediante un kit disponible comercialmente (disponible en R&D Systems, N.º de cat. M6000B), de acuerdo con el protocolo adjunto.

(Cálculo de la tasa de inhibición de la producción de IL-6)

La tasa de inhibición de la producción de IL-6 (%) se calculó mediante la siguiente ecuación usando Microsoft EXCEL 2010.

(Resultados de la prueba y consideración)

La tasa de inhibición de la producción de IL-6 para el Ejemplo 4, 5, 25, 30, 31, 32, 38, 49, 71, 92, 93, 94 y diversas sales del Ejemplo 71 como compuestos de prueba se muestra en la Tabla 3.

Como resultado de la prueba del modelo de producción de IL-6 inducida por LPS, los presentes compuestos mostraron una actividad inhibidora de la producción de IL-6.

[Tabla 3]

Ejemplo	Producción de IL-6 inducida por LPS (% de inhibición a 10 mg/kg)
5	77,5
25	26,3
31	57,5
38	20,2
49	17,9
71	79,0
92	71,0
94	45,7
1 Clorhidrato de 71	82,7
1 Maleato de 71	82,0
0,5 Fumarato de 71	83,0
0,5 Succinato de 71	83,0
1 Tosilato de 71	85,0

[Prueba farmacológica]

Prueba de evaluación del modelo de artritis inducida por colágeno tipo II en ratas

Con el fin de evaluar la acción inhibidora de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias de los presentes compuestos, se realizó la evaluación del modelo de artritis inducida por colágeno tipo II en ratas. El método específico se describe a continuación.

(Preparación de reactivos)

0,05 mol/l de ácido acético

Se diluyeron 0,1 mol/l de ácido acético (disponible en Nacalai Tesque, N.º de cat. 37307-15) con agua MilliQ para preparar 0,05 mol/l de ácido acético.

Emulsión para sensibilización

Se añadieron 0,05 mol/l de ácido acético a colágeno bovino tipo II (Collagen Research Center, N.º de cat. K42) de manera que se convirtiera en 2 mg/ml el día antes de la sensibilización primaria y la sensibilización secundaria, y la mezcla se dejó en reposo durante una noche en un refrigerador para disolver el material. Inmediatamente antes de la

sensibilización, se mezcló con una cantidad equivalente de adyuvante incompleto de Freund (disponible en Difco, N.º de cat. 263910) para preparar una emulsión para sensibilización.

Solución al 1 % de metilcelulosa

Una cantidad apropiada de metilcelulosa (disponible en Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., N.º de cat. M0292) se pesó y se disolvió en agua MilliQ para preparar una solución al 1 % de metilcelulosa.

Soluciones de administración que comprenden el compuesto

Se pesó una cantidad apropiada de cada compuesto, se trituró con un mortero de ágata y se suspendió o disolvió en una solución al 1 % de metilcelulosa para preparar 6 mg/ml de solución.

(Método de prueba y método de medición)

Procedimiento experimental

Se pesaron ratas LEW/CrIj (hembras, adquiridas en Charles River Laboratories Japan, Inc.) el día de la sensibilización primaria (día 0) y se agruparon de forma primaria en un grupo de artritis no inducida y un grupo con artritis inducida en función del peso corporal medido usando un número aleatorio. Posteriormente, a las ratas (excepto las del grupo con artritis no inducida) se les administró en la piel del dorso (dividida en 5 porciones) la emulsión para sensibilización (500 µl) bajo anestesia general con inhalación de isoflurano (disponible en Mylan Seiyaku Ltd.). Siete días después de la sensibilización primaria (día 7), las ratas (excepto el grupo de artritis no inducida) se sostuvieron manualmente en las manos y se les administró la emulsión para la sensibilización (100 µl) en la piel de la cola. El día 12, se seleccionaron las ratas que desarrollaron artritis, se usó un número aleatorio para evitar diferencias en el volumen promedio de las extremidades traseras entre los grupos, y el grupo con artritis inducida se agrupó de manera secundaria en un grupo de control y grupo al que se administró cada compuesto, en donde cada grupo contenía 8 muestras. A las ratas se les administró por vía oral a la fuerza una solución de metilcelulosa al 1 % (grupo de artritis no inducida y grupo de control) o cada solución de administración que comprendía el compuesto (grupo al que se administró cada compuesto) a una dosis de 5 ml/kg en el estómago usando una aguja de alimentación una vez al día a partir del día 12. El volumen de ambas extremidades traseras de cada rata se midió usando un pletismómetro (de Unicom) los días 0, 4, 7, 12, 14, 18 y 21.

(Cálculo de la tasa de supresión del edema de las extremidades)

La tasa de supresión del edema de las extremidades (%) se calculó mediante la siguiente ecuación usando Microsoft EXCEL 2010.

(Resultados de la prueba y consideración)

La tasa de supresión del edema de las extremidades (%) para los Ejemplos 5, 25, 31, 38, 49 y 71 como compuestos de prueba se muestra en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo	Tasa de supresión del edema de las extremidades (%)
5	92,9
25	39,8
31	68,9
38	11,9
71	93,8

Como resultado de la evaluación del modelo de artritis inducida por colágeno tipo II, los presentes compuestos mostraron un efecto de supresión del edema de las extremidades.

[Prueba farmacocinética]

Prueba farmacocinética en ratas

Con el fin de evaluar la transición de la concentración plasmática del presente compuesto después de la administración oral, se evaluó la farmacocinética en ratas. El método específico se describe a continuación.

(Preparación de reactivos)

Solución al 1 % de metilcelulosa

Una cantidad apropiada de metilcelulosa (disponible en Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., N.º de cat. M0292) se pesó y se disolvió en agua MilliQ para preparar una solución al 1 % de metilcelulosa.

Soluciones de administración que comprenden el compuesto

- 5 Se pesaron cantidades apropiadas del Ejemplo 71 y diversas sales del mismo, se trituraron con un mortero de ágata y se suspendieron o se disolvieron en una solución al 1 % de metilcelulosa hasta 2 mg/ml (como una cantidad convertida del Ejemplo 71 considerando la corrección de la pureza).

10 Solución patrón

El Ejemplo 71 se disolvió en acetonitrilo (disponible en Kishida Chemical Co., Ltd., N.º de cat. 140-00401) hasta 200 µg/ml, que se usó como solución madre patrón. La solución madre patrón se diluyó en serie con acetonitrilo hasta 1, 2, 4, 40, 200, 500, 800 y 1.000 µg/ml, que se usaron como solución patrón para las curvas de calibración.

15 Solución de patrón interno

- 20 Se disolvió etizolam (disponible en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º de cat. 057-06811) en acetonitrilo (disponible en Kishida Chemical Co., Ltd., N.º de cat. 140-00401) hasta 200 µg/ml, que se usó como solución madre de patrón interno. La solución madre de patrón interno se diluyó con acetonitrilo hasta 20 µg/ml, que se usó como solución madre de patrón interno.

Solución disuelta de nuevo

- 25 Una cantidad apropiada de formiato de amonio (disponible en Kanto Chemical Co., Inc., N.º de cat. 01294-00) se pesó para preparar 10 mmol/l de una solución de formiato de amonio. Se mezclaron 10 mmol/l de una solución de formiato de amonio y acetonitrilo (disponible en Kishida Chemical Co., Ltd., N.º de cat. 140-00401) con una relación de volumen de 7:3 para preparar una solución disuelta de nuevo.

30 (Método de prueba y método de medición)

Procedimiento experimental

- 35 Se pesaron ratas LEW/CrI/CrIj (machos, adquiridas en Charles River Laboratories Japan, Inc.), se usó un número aleatorio basado en el peso corporal medido para evitar diferencias en el peso corporal promedio entre los grupos, y las ratas se dividieron en grupos, en donde cada grupo contenía 4 ratas. Las ratas se sostuvieron manualmente en las manos y se les administró por vía oral a la fuerza cada solución de administración que comprendía el compuesto en una dosis de 5 ml/kg en el estómago usando una aguja de alimentación. 0,5, 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración de cada solución de administración que comprendía el compuesto, las ratas se sostuvieron
- 40 manualmente en las manos y se extrajo sangre de la vena yugular o de la vena subclavia usando una jeringa de inyección tratada con heparina. La sangre obtenida se centrifugó a 1,5000 durante 10 minutos y se extrajo plasma como muestra real. Además, se extrajo plasma de las ratas antes de la administración del compuesto de la misma manera, que se usó como plasma en blanco. Las muestras reales extraídas y el plasma en blanco se almacenaron en un congelador a -70 °C hasta la medición de la concentración del compuesto. A 20 µl de cada muestra real se le
- 45 añadieron 20 µl de acetonitrilo (disponible en Kishida Chemical Co., Ltd., N.º de cat. 140-00401), 100 µl de agua MilliQ y 20 µl de la solución de patrón interno para preparar una muestra analítica. Además, a 20 µl de plasma en blanco se le añadieron 20 µl o 40 µl de acetonitrilo (disponible en Kishida Chemical Co., Ltd., N.º de cat. 140-00401) y 100 µl de agua MilliQ (una muestra en blanco o una muestra cero, respectivamente). Se preparó una muestra estándar para una curva de calibración mezclando 20 µl de plasma en blanco, 20 µl de la solución patrón para una curva de calibración
- 50 en cada concentración, 100 µl de agua MilliQ y 20 µl de la solución de patrón interno. La cantidad total de cada muestra preparada se aplicó a una columna de tierra de diatomeas para la extracción líquido-líquido (disponible en Biotage, N.º de cat. 820-0200), se añadió *tert*-butil metil éter (disponible en Kanto Chemical Co., Inc., N.º de cat. 04418-5B) y se eluyó por goteo natural, y el eluido obtenido se concentró a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en la solución disuelta de nuevo y se inyectaron 10 µl de cada muestra en el aparato LC/MS/MS.

55 (Cálculo del parámetro farmacocinético)

El análisis por LC/MS/MS se realizó en las siguientes condiciones. Columna analítica: Hydrosphere C18, 3 µm, 2,0 mm de D.I. x 50 mm (de YMC, N.º de cat. HS12S03-0502WT)

- 60 Fase móvil A: 10 mmol/l de formiato de amonio

Fase móvil B: acetonitrilo

Condiciones de gradiente:

[Tabla 5]

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0	70	30
1	70	30
6	10	90
7	10	90
7,01	70	30
10,5	70	30

Caudal: 0,3 ml/min.

Temperatura de la columna: 50 °C

5

El cálculo del área de pico, el cálculo de la relación del área de pico, la preparación de la calibración y la cuantificación usadas para calcular la concentración para el análisis por LC/MS/MS se realizaron mediante Analyst ver.1.6.2 (disponible en AB Sciex). Además, usando los resultados de la medición de la concentración obtenidos, estos se analizaron mediante el modelo no compartimental de un programa de análisis farmacocinético WinNonlin ver.6.1 (Pharsight Corporation), y se calculó el parámetro farmacocinético.

10

(Resultados de la prueba y consideración)

15

El parámetro farmacocinético para el Ejemplo 71 mencionado anteriormente y diversas sales del mismo (cristales) como compuestos de prueba se muestra en la Tabla 6.

Como resultado de la evaluación farmacocinética, los presentes compuestos mostraron una excelente absorbibilidad cuando se administraron por vía oral.

20

[Tabla 6]

Tabla 6

Artículo de prueba	N.º de animal	Concentración (ng/ml)						Parámetro de PK							
		Tiempo de muestreo (h)						C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	AUC _t (ng h/ml)	AUC _{inf} (ng·h/ml)	MRT (h)	Kel (1/h)	T _{1/2} (h)	
		0,5	1	3	6	24									
Ejemplo 71	Media (n = 4)	22,1	14,79	4,23	1,46	NA		22,40	0,75	42,28	61,82	1,82	0,55	1,31	
	D.E.	20,9	10,49	0,73	0,38	NA		20,6	0,29	25,09	NA	0,46	NA	NA	
1 Clorhidrato del Ejemplo 71	Media (n = 4)	111,0	34,0	6,75	1,5	NA		111,0	0,50	114,07	105,65	1,12	0,57	1,24	
	D.E.	37,1	16,0	1,75	0,17	NA		37,0	0,00	35,63	33,59	0,2	0,08	0,17	
1 Maleato del Ejemplo 71	Media (n = 4)	80,1	42,9	7,69	1,66	NA		80,1	0,50	115,41	118,01	1,27	0,64	1,09	
	D.E.	12,1	4	1,17	0,1	NA		12,1	0,00	7,48	7,38	0,07	0,03	0,05	
0,5 Fumarato del Ejemplo 71	Media (n = 4)	15,70	11,3	4,28	2,29	NA		15,70	0,50	31,38	54,47	1,63	0,35	3,02	
	D.E.	10,6	7,2	1,83	NA	NA		10,60	0,00	19,74	NA	0,58	NA	NA	
0,5 Succinato del Ejemplo 71	Media (n = 4)	79,8	36,2	6,88	1,3	NA		79,8	0,50	104,34	106,41	1,30	0,64	1,10	
	D.E.	56,3	17,5	2,47	0,12	NA		56,3	0,00	54,10	53,79	0,18	0,10	0,18	
1 Tosilato del Ejemplo 71	Media (n = 4)	62,1	34,7	7,04	2,46	NA		62,1	0,50	95,75	101,11	1,48	0,52	1,42	
	D.E.	41,4	20,4	1,43	1,54	NA		41,4	0,00	48,59	48,8	0,25	0,14	0,35	
B.L.Q.: Por debajo del límite inferior de cuantificación (1,00 ng/ml)															
NA: No aplicable, NC: No calculado															

B.L.Q.: Por debajo del límite inferior de cuantificación (1,00 ng/ml)

NA: No aplicable, NC: No calculado

[Ejemplos de preparación]

A continuación se muestran ejemplos generales de preparación de los presentes compuestos.

5 (Ejemplo de preparación 1: Comprimidos)

En 150 mg

Presente compuesto	1 mg
Lactosa	100 mg
Almidón de maíz	40 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg

- 10 Se puede obtener un comprimido deseado recubriendo el comprimido de la prescripción mencionada anteriormente usando 3 mg de agentes de recubrimiento (por ejemplo, agentes de recubrimiento usados generalmente tales como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, una resina de silicona). También se puede obtener un comprimido deseado modificando apropiadamente el presente compuesto, el tipo de aditivos y/o la cantidad de los aditivos.

15 (Ejemplo de preparación 2: Cápsulas)

En 150 mg

Presente compuesto	5 mg
Lactosa	135 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

- 20 Se puede obtener una cápsula deseada modificando apropiadamente el presente compuesto, el tipo de aditivos y/o la cantidad de los aditivos.

(Ejemplo de preparación 3: Inyecciones)

En 1 vial (5 ml)

Presente compuesto	30 mg
Polisorbato 80	5 mg
Glicerina conc.	100 mg
Agua para inyecciones	5 ml

- 25 Se puede obtener una inyección deseada modificando apropiadamente el presente compuesto, el tipo de aditivos y/o la cantidad de los aditivos.

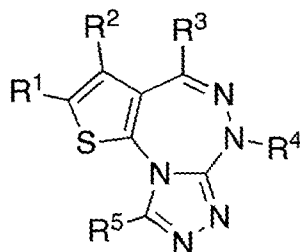
Aplicabilidad industrial

- 30 Los derivados de 6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina o sales de los mismos de la presente invención tienen actividad inhibidora de BRD4 y, por lo tanto, son útiles como medicamentos, en particular, como agentes profilácticos o terapéuticos para enfermedades asociadas con BRD4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

[Fórmula 295]



en donde

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
 R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b, -OC(O)-R^a, -NR^bC(O)-R^a, -C(O)-OR^a y -C(O)-NR^bR^a;
 R⁴ es piridil-alquilo C₁₋₆ sin sustituir;
 R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ o hidroxi alcoxi C₁₋₆;
 R^a es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆; y
 R^b es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que los siguientes:

4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 1-óxido de 4-((4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina
 1-óxido de 3-((4-(4-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina
 4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 1-óxido de 3-((4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina
 y
 1-óxido de 4-((4-(2-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-6-il)metil)piridina

se excluyan.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 R² es H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 R³ es fenilo sustituido, en donde el fenilo sustituido está sustituido por al menos uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, nitro, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, -NR^aR^b y NR^bC(O)-R^a;
 R⁴ es piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo o piridin-4-ilmetilo;
 R⁵ es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o hidroxi-alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado de:

4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-2-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(4-clorofenil)-9-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 2,3,9-trimetil-4-(4-nitrofenil)-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida

4-(3-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(3-metoxifenil)-2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepina
 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina
 5 N-(4-(9-(hidroximetil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 N-(4-(2-(hidroximetil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 10 N-(4-(3-(hidroximetil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida
 (4-(4-aminofenil)-2,3-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-9-il)metanol
 (4-(4-aminofenil)-3,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-2-il)metanol
 (4-(4-aminofenil)-2,9-dimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-3-il)metanol
 2-(4-(4-aminofenil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-3-il)etano-1-ol y
 15 N-(4-(3-(2-hidroxietil)-9-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado de:

N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida y
 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina
 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

5. Un clorhidrato, maleato, succinato o tosilato del compuesto seleccionado de:

N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida y
 4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)anilina.

6. Un clorhidrato, maleato, succinato o tosilato de N-(4-(2,3,9-trimetil-6-(piridin-3-ilmetil)-6H-tieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazepin-4-il)fenil)acetamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador terapéuticamente inerte.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, miocardiopatía, enfermedades infecciosas víricas o enfermedades neurodegenerativas.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, artritis reumatoide o infección por VIH, o para la anticoncepción en hombres.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, aterosclerosis o artritis reumatoide.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la aterosclerosis.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la artritis reumatoide.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer es cáncer de células renales, cáncer ductal pancreático, carcinoma ductal de mama, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, leucemia linfática aguda, cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide crónica, cáncer de ovario, teratoma de ovario, linfoma inmunoblástico macrocítico, linfoma linfoblástico T, cáncer de tiroides, cáncer epitelial o cáncer de línea media NUT.