Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

00 85062

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00085062 00220000
Fecha (RSD): 2000-08-30 17:38:39 Folios: 428
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

1

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: LA JOLLA, ESTADO DE CALIFORNIA

Dirección

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): STEPHEN EVAN WEBBER, DONALD JAMES SKALITZKY,. JAYASHREE GIRISH TIKHE, ROBERT ARNOLD KUMPF, JOSEPH TIMOTHY MARAKOVITS, BRIAN WALTER EASTMAN

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: LOS INHIBIDORES TRICICLICOS DE POLI (ADP-RIBOSA)POLIMERASAS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) Pais	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Agosto 31, 1999	60/152,142

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/551 // 31/41

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 119

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

15
3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00065062 00000000 Folios: 428
Fecha (AMD): 2000-08-30 17:38:39
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,632
FECHA : JULIO 24 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

TRADUCCION OFICIAL No. 265/00 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de agosto de 2000 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Poder otorgado por AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Bonnie Acosta, Notario Público del Estado de California, y legalizaciones subsiguientes.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

PODER

La abajo firmada, Agouron Pharmaceuticals, Inc., domiciliada en 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, California, 92037-1020, E.U.A., declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS REINALDO OLARTE, poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, comparecer en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las mismas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o

DUODECIMO NOTARIO DE BOGOTA D.C.-COLOMBIA
DR. ALVARO NAVARRO DE BAPTISTA
NOTARIA ONCE(E)

judiciales de cualquier orden, dándoles así mismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en La Jolla, California, E.U.A., a los 19 días del mes de julio de 2000.

(Fdo.) Gary E. Friedman

Gary E. Friedman, Vicepresidente,
Secretario y Asesor General Corporativo

RECONOCIMIENTO GENERAL - CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El día 19 de julio de 2000 ante mí, Bonnie Acosta, Notario Público, personalmente compareció Gary E. Friedman, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre suscribe el instrumento adjunto y reconoció ante mí haber otorgado el mismo en su carácter autorizado, y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual él actuó, otorgó el instrumento.

EN CONSTANCIA firmo y coloco mi sello oficial.

(Fdo.) Bonnie Acosta
Firma del Notario Público

[Sello] BONNIE ACOSTA
Comisión # 1115423
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión expira el 6 de diciembre de 2000

EL SUSCRITO NOTARIO DUCE DE ESTE CIRCULO HACE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENIDO A LA VISTA
24 AGO 2000
BOGOTA D.C.-COLOMBIA
ONCE(11)

OPCIONAL

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01
DE MINJUSTICIA

Aunque la siguiente información no se requiere por ley, puede resultar valiosa para las personas que confíen en el documento y podría impedir la remoción fraudulenta y la reutilización de este formulario en otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder 0072-01-CO (Colombia)

Fecha del Documento: 7/19/00 Número de Páginas: una

Signatario(s) Distinto(s) del Anterior: ninguno

Calidad(es) Reclamada(s) por el(los) Signatario(s)

Nombre del Signatario: Friedman

[ ] Individuo
[x] Funcionario Social
Cargo(s): Vicepresidente, Secretario y Asesor General Corporativo
[ ] Socio [ ] Comanditario [ ] General
[ ] Apoderado
[ ] Fideicomisario
[ ] Tutor o Curador
[ ] Otro: _____

_____

PULGAR DERECHO DEL SIGNATARIO

TRADUCTORA OFICIAL RESOLUCION No. 01018 DE MINJUSTICIA

El Signatario representa a:

Agouron Pharmaceuticals, Inc.

CONDADO DE SAN DIEGO

GREGORY J. SMITH
TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO

SELLO NOTARIO ONCE DE ESTE PUNTO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 AGO 2000
COLOMBIA
ONCE (11)

El suscrito, GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado de San Diego, Estado de California, legalmente provisto de Sello, CERTIFICA POR EL PRESENTE que:

BONNIE ACOSTA, cuyo nombre suscribe el juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento del instrumento adjunto y aparece allí escrito, era en el momento de recibir dicho juramento, o Prueba o Reconocimiento, una Notario Público, en y para dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada y debidamente autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el mismo y para recibir juramentos y tomar los Reconocimientos y Pruebas de Escrituras y otos instrumentos escritos que deban registrarse en este Estado. Conozco la letra manuscrita de dicha Notario Público y considero que la firma en dicho juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento es auténtica. Y CERTIFICO ADEMAS que bajo las leyes del Estado de California el citado juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento requiere darse bajo sello, pero la impresión de dicho sello no requiere según las leyes del Estado de California estar registrada en mi oficina o en cualquier otro lugar.

FECHADO: 07-26-00 Firmado en constancia

GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado

Por:

(Fdo.) Karen J. Miller, Secretaria Principal

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO

24 GO 2000

Yo, BILL JONES, Secretario de Estado del Estado de Cali[illegible] por el presente:

Que GREGORY J. SMITH, cuyo nombre aparece en el certificado adjunto, era, el 26 DE JULIO DE 2000, el TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO debidamente elegido, calificado y en funciones del Condado de SAN DIEGO, en el antedicho Estado.

Que el sello allí estampado es el sello de dicho Condado; que la firma allí colocada aparenta ser la firma de GREGORY J. SMITH y que el certificado adjunto ha sido expedido en la debida forma y por el funcionario apropiado.

EN FE DE LO CUAL, firmo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California a los 26 días del mes de julio de 2000.

(Fdo.) Bill Jones

BILL JONES
Secretario de Estado

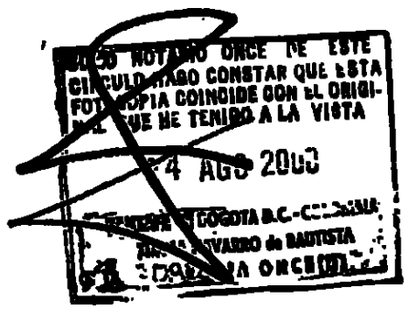
por: (Fdo.) Connie R. Christensen
Delegada

No. 00043249-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:



Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Estado de California y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K. Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por la Oficial de Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los siete días del mes de agosto de 2000.

(Firmado) Madeleine K. Albright
Secretaria de Estado

(Firmado) Jacqueline Pridgen
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

* Por el contenido del documento adjunto, el Departamento no asume responsabilidad

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma de la Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 2034 de fecha 9 de agosto de 2000. Legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 515559 de fecha 17 de agosto de 2000.

= =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, del cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia


MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
516507
QUIEN FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO
2009 AUG 18 A 7:35
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 288-1488
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

10

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Agouron Pharmaceuticals, Inc.

located in
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037-1020, U.S.
declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers,changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in La Jolla, California USA

On the 19th day of July 2000

[signature]

Gary E. Friedman, Corporate Vice President,
Secretary and General Counsel

PODER

La abajo firmada.

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE .

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de :

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

19

DESPACHO ONCE DE ESTE
DECLARO QUE ESTA
COINCIDE CON EL ORIGI-
A LA VISTA
AGO 2000
COLOMBIA
NOTARIO de SANTAFE

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 2034

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de JACQUELINE PRIDGEN.

quien el día 7 DE AGOSTO DEL 2000

desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con PODER.

Dado en Washington, D.C. a los NUEVE (9)

AGOSTO.

del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=

Pagado Derecho Consular 15=

Total 22=

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

JAQUELINE PRIDGEN
Vicecónsul

CONSULADO DE COLOMBIA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 AGO 2000

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

515559

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES PUBLICAS

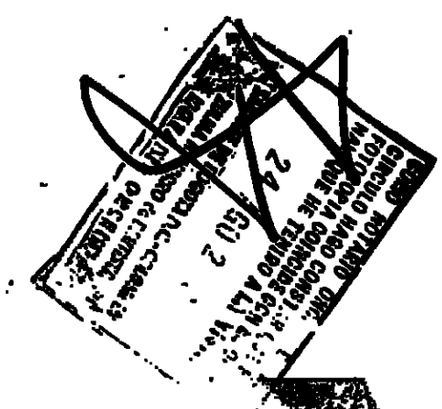
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 OCT 17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01015
DE MINJUSTICIA

265/00



United States of America

12

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of California, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of August, 2000.

Madeleine K. Albright

Secretary of State

By _____

Assistant Authentication Officer, Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility.

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever.

State of California

SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That GREGORY J. SMITH , whose name appears on the annexed certificate, was on JULY 26,2000, the duly elected, qualified and acting ASSESSOR/RECORDER/CLERK of the County of SAN DIEGO , in said State.

That the seal affixed thereto is the seal of said County; that the signature thereon appears to be the signature of GREGORY J. SMITH and that the annexed certificate is in due form and by proper officer.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this 26TH day of JULY, 2000.

BILL JONES
Secretary of State
Connie K Christensen
Deputy

NP-24 A (Rev. 1-96)

Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK

Assessor's Office
1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

Recorder/County Clerk's Office
1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, GREGORY J. SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

BONNIE ACOSTA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgment, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgments and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgment is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgment is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: 07-26-00 Witness by hand

GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

By:

Karen J. Miller, Principal Cl

FOTOCOPIA QUE ME HA SIDO COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA

24

Branch Offices Available To Serve You

Chula Vista
344 "F" Street, Suite 200
Chula Vista, CA 91910-2646
(619) 498-2200

El Cajon
198 West Main Street, Suite 101
El Cajon, CA 92020-3316
(619) 401-5700

Kearny Mesa
5473 Kearny Villa Road, 3rd Floor
San Diego, CA 92123-1142
(858) 505-6262

San Marcos
334 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92069-2638
(760) 940-6868

15

ALIF RNIA ALL-PURP SE ACKN WLEDGMENT

State of California

County of San Diego } ss.

On 19 July 2000 (Date), before me, Bonnie Acosta, Notary Public (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Gary E. Friedman (Name(s) of Signer(s)),

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

BONNIE ACOSTA
Commission # 1115423
Notary Public — California
San Diego County
My Comm. Expires Dec 6, 2000

Place Notary Seal Above

Bonnie Acosta
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney 0072-01-CO (Columbia)

Document Date: 7/19/00 Number of Pages: one

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Friedman

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Corporate Vice President, Secretary and Generl Counsel
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer Is Representing: Agouron Pharmaceuticals, Inc.

ESTE NOTARIO DAVE DE ESTE CIRCULO HACE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 JUL 2000

BOGOTA D.C.

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org

SOLICITUD PROVISIONAL DE DERECHO DE PATENTE DE EE.UU.
UNITED STATES PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

de

Stephen Evan Webber, Jayashree Girish Tikhe, Joseph Timothy Marakovits,
Donald James Skalitzky, y Robert Arnold Kumpf

para

INHIBIDORES TRICÍCLICOS DE POLIMERASAS (ADP-POLIRRIBOSAS)
TRICYCLIC INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES

Agouron Pharmaceuticals, Inc.
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

El invento se refiere a los compuestos que inhiben a las polimerasas ADP-polirribosas, que por lo tanto retardan la reparación de cadenas dañadas de ADN (*DNA en inglés*), y a los métodos para preparar tales compuestos. El invento también se refiere al uso de dichos compuestos en fórmulas farmacéuticas y tratamientos terapéuticos útiles en la potenciación de terapias anticancerosas, inhibición de neurotoxicidad en seguimiento a derrames cerebrales, lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas y la prevención de la diabetes insulino-dependiente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las enzimas nucleares polimerasas ADP-polirribosas (*PARPs*) que se encuentran en casi todas las células eucarióticas, catalizan la transferencia de unidades de ADP-ribosa de la nicotinamida adenina dinocleotida (NAD^+) a las proteínas nucleares aceptantes, y son responsables de la formación de polímeros proteínicos lineales y bifurcados de homo-ADP-ribosa. La activación de PARPs y la resultante formación de ADP-polirribosa es generada por cadenas fracturadas de ADN, por ej., después de estar expuestas a quimioterapia, radiación iónica, radicales libres de oxígeno u óxido nitroso (NO). Las proteínas aceptantes de ADP-polirribosa, incluyendo histonas, topoisomerasas, polimerasas ADN y RNA, ligasas ADN y Ca^{2+}- y Mg^{2+} endonucleasa-dependientes están involucradas en mantener la integridad del ADN.

Debido a que el proceso de transferencia de ADP-ribosa está asociado a la reparación de cadenas de ADN dañadas como resultado de radioterapia o quimioterapia, puede contribuir a la resistencia que algunas veces desarrolla a diversos tipos de terapias para el cáncer. Por lo tanto, la inhibición de PARP puede retardar la reparación intracelular de ADN y aumentar el efecto antitumores de la terapia contra el cáncer. En efecto, los datos de *in vitro* e *in vivo* muestran que muchos inhibidores PARP potencian los efectos de radiación iónica de drogas citotóxicas tales como los agentes desnaturalizadores de ADN. Así es que los inhibidores de enzimas PARP son útiles como accesorios en la quimioterapéutica del cáncer.

Los inhibidores PARP son, además, útiles en la terapia de enfermedades cardiovasculares. La isquemia, una deficiencia de oxígeno y glucosa en una parte del

cuerpo, puede ser causada por una obstrucción de un vaso sanguíneo que alimenta a esa zona, o a una hemorragia masiva. Son dos formas graves de ataques cardíacos y derrames cerebrales que causan gran cantidad de muertes en los países adelantados. La muerte de las células ocurre como resultado directo y también ocurre cuando la zona desposeída es reinsertada (*reperfused*).

Inhibidores PARP están siendo desarrollados para el tratamiento de lesiones por isquemia y reperfusión. Véase, por ej. a Zhang, "Inhibición por PARP: un nuevo concepto en el tratamiento de lesiones por isquemia o reperfusión," *Emerging Drugs: The Prospect for improved medicines* (1999), Ashley Publications Ltd. Se ha demostrado que la inhibición de PARP protege contra la isquemia del miocardio y lesiones por reperfusión (Zingarelli et al., "Protection against myocardial ischemia and reperfusion injury by 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase," *Cardiovascular Research* (1997), 36:205-215).

Los inhibidores de enzimas PARP también son útiles inhibidores de neurotoxicidad en seguimiento a derrame cerebral, lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas. Después de una isquemia cerebral, la distribución de células con acumulación de ADP-polirribosa, o sea, las zonas donde se activó el PARP, corresponden a las zonas de daño isquémico (Love et al., "Acumulación de neuronas poli-ADP-rribosas después de la isquemia cerebral," *Neuropathology and Applied Neurobiology* (1999), 25:98-103). Se ha mostrado que la inhibición de PARP promueve la resistencia a daños cerebrales después de un derrame cerebral. (Endres et al., "La activación de poli-ADP-rribosa protege de daño cerebral isquémico," *J. Cerebral Blood Flow Metab.* (1997), 17:1143-1151; Zhang, "Inhibición por PARP resulta en importante protección neural en la isquemia cerebral," *Cambridge Healthtech Institute's Conference on Acute Neuronal Injury: New Therapeutic Opportunities,* Sept. 18-24, 1998, Las Vegas, Nevada).

Se cree que la activación de PARP debido a daños al ADN juega un papel importante en la mortalidad de células en seguimiento a lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas, así como a derrame cerebral. El ADN se deteriora cuando hay cantidades excesivas de NO que se producen cuando la enzima synthase de NO se activa debido a una serie de eventos que inicia el glutamato neurotransmisor desde los terminales de nervios despolarizados (Cosi et al., "Poly(ADP-Ribose) Polymerase

Revisited: A New Role for an Old Enzyme: PARP Involvement in Neurodegeneration and PARP Inhibitors as Possible Neuroprotective Agents," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*. (1997), 825:366-379). Se cree que la mortalidad celular ocurre como resultado de merma de energía al consumirse el NAD^+ por la reacción de la enzima catalizada de PARP.

La enfermedad de Parkinson es ejemplo de una condición neurodegenerativa cuyo avance se puede prevenir por medio de inhibición de PARP. Mandir et al. han demostrado que los ratones que no tienen el gene para PARP tienen una "gran resistencia" a los efectos de su exposición al parkinsonismo inducido por el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina que causa parkinsonismo en seres humanos y animales (Mandir et al., "Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1999), 96:5774-5779). El PARP activa con potencia exclusivamente a neuronas de la sustancia nigra que contienen dopamina, y que es la parte del cerebro cuya degeneración está asociada con el desarrollo del parkinsonismo. Como resultado, los potentes inhibidores PARP pudieran retardar el contraer y el acrecentamiento de esta discapacitante enfermedad.

Además, la inhibición de PARP debería ser una forma útil para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con el envejecimiento celular, tales como envejecimiento de la piel, a través del papel que juega PARP en anunciar daños del ADN. Véase, por ej., la patente de EE.UU. No. 5,589,483.

También se está estudiando la inhibición PARP a nivel clínico para prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus insulino-dependiente en individuos susceptibles a contraerla (Saldeen et al., "Nicotinamide-induced apoptosis in insulin producing cells in associated with cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase," *Mol. Cellular Endocrinol.* (1998), 139:99-107). En la diabetes tipo I inducida por toxinas tales como la estreptozocina y aloxano que destruyen células del islote pancreático, se ha visto que ratones insensibilizados carentes de PARP son resistentes a la destrucción celular y a contraer la diabetes. (Pieper et al., "Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide, and cell death," *Trends Pharmacolog. Sci.* (1999), 20:171-181; Burkart et al., "Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin," *Nature Medicine* (1999), 5:314-319). La

administración de nicotinamida, un débil inhibidor PARP y recuperador de radicales libres, previene el avance de la diabetes en un modelo de diabetes espontáneo e autoinmune, el ratón no obeso o diabético (Pieper et al., *ídem*). Por lo tanto, los inhibidores potentes y específicos PARP pueden ser útiles en la terapéutica de prevención de la diabetes.

La inhibición por PARP también es una forma de tratar condiciones inflamatorias como la artritis (Szabo et al., "Protective effect of an inhibitor of poly(ADP-ribose) synthetase in collagen-induced arthritis," *Portland Press Proc.* (1998), 15:280-281; Szabo, "Role of Poly(ADP-ribose) Synthetase in Inflammation," *Eur. J. Biochem.* (1998), 350(1):1-19; Szabo et al., "Protection Against Peroxynitrite-induced Fibroblast Injury and Arthritis Development by Inhibition of Poly(ADP-ribose) Synthetase," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(7):3867-72).

La familia de enzimas PARP es extensa. Recientemente se ha mostrado que los tanquirases, que se enlazan a la proteína telomérica TRF-1, un regulador negativo de mantenimiento de longitud de telómeros, tienen dominio catalítico homólogo a PARP y se ha mostrado su actividad PARP *in vitro*. Se ha propuesto que la función de los telómeros en células humanas es controlada por la ADP-polirribosilación. Los inhibidores PARP son útiles como herramientas para estudiar esta función. Además, como consecuencia del control de los tanquirases de la actividad telomerásica, los inhibidores PARP deberían ser de utilidad como agentes de regulación de la vida útil de las células, por ej., para usarse en terapia del cáncer para acortar la vida de células tumorosas, o como terapéutica antienvejecimiento, ya que se cree que el largo de los telómeros está relacionado al envejecimiento de las células.

Se han descrito varios inhibidores que compiten con PARP. Por ejemplo, Banasik et al. ("Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-Ribosyl)transferase," *J. Biol. Chem.* (1992) 267:1569-1575), examina la actividad inhibidora de PARP en más de cien compuestos, los más potentes de los cuales fueron la 4-amino-1,8-naftalimida, 6(*5H*)-fenantridona, 2-nitro-6(*5H*)-fenantridona, y 1,5-dihidroxiisoquinoleína. Griffin et al., reportó que la actividad inhibidora de PARP para ciertos compuestos de benzamida (U.S. Patent No. 5,756,510; véase también "Novel Potent Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP),"

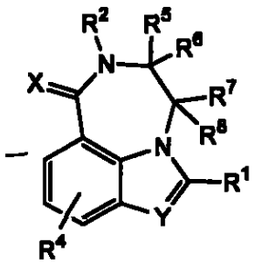
Anti-Cancer Drug Design (1995), 10:507-514), compuestos de benzimidazol (Publicación Internacional [*International Publication*] No. WO 97/04771), y compuestos de quinalozinona (Publicación Internacional No. WO 98/33802). Suto et al. reportó inhibición por PARP de ciertos compuestos de dihidroisoquinolina "Dihydroisoquinolines: The Design and Synthesis of a New Series of Potent Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase," *Anti-Cancer Drug Design* (1991), 7:107-117). Griffin et al. también han reportado otros inhibidores PARP de la clase quinazolina ("Resistance-Modifying Agents. 5. Synthesis and Biological Properties of Quinazoline Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)," *J. Med. Chem.* (1998) 41:5247-5256). La Publicación Internacional en sus Nos. WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, and WO 99/11649 describe varios compuestos inhibidores PARP. Además, se describen ciertos inhibidores PARP tricíclicos en la solicitud provisional de propiedad común *U.S. Application* No. 60/115,431 registrada el 11 de enero de 1999 bajo el nombre de Webber et al., cuya descripción se incluye aquí como referencia.

Sin embargo, todavía se necesitan algunos compuestos de moléculas pequeñas que sean activos inhibidores PARP, especialmente aquellos que tienen deseables propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas para aplicaciones terapéuticas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Por lo tanto, uno de los objetivos del invento es descubrir compuestos inhibidores PARP de molécula pequeña. Otro objetivo es descubrir tales compuestos que tienen propiedades ventajosas para usos terapéuticos.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I son eficaces inhibidores PARP:



(I)

donde:

X es O o S;

Y es N o CR^3, donde R^3 es: H;

halógeno;

ciano;

opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino, y alcoxi, alquilo, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y opcionalmente sustituidos por grupos amino y éter (tales como O-aril)); o

-C(W)-R^{20}, donde W es O o S, y R^{20} es: H; OH; sustituido opcionalmente por grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, O-alquilo, o O-aril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupos de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y grupos alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o $NR^{27}R^{28}$, donde R^{27} y R^{28}

cada uno independientemente es H; OH; un grupo de alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril opcionalmente sustituido (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

$-CR^{29}=N-R^{30}$, donde R^{29} es H o un amino sustituido opcionalmente del grupo (por ej., dialquilamino), alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino), y R^{30} es H, OH, sustituido opcionalmente del grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, O-alquilo, u O-aril (por ej., no sustituidos o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino), o $NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H, OH, o un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

R^1 es H;

halógeno;

ciano;

un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, aril, ariloxi, heteroaril, y heteroariloxi no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, alcoxi inferior, trifluorometil, y alquilcarbonil);

$C(O)R^{12}$, donde R^{12} es: H; un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril opcionalmente sustituido (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o OR^{19} o $NR^{21}R^{22}$, donde R^{19}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o un grupo opcionalmente sustituido de alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

OR^{13}, donde R^{13} es: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino);

$S(O)_nR^{16}$, donde n es 0, 1 ó 2, y R^{16} es: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos halógeno, hidroxi, ciano,

nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o $NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H o un opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril); o

$NR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril); o $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, donde R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H o un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

R^2 es H o alquilo;

R^4 es H, halógeno o alquilo;

R^5, R^6, R^7, y R^8 es cada uno independientemente seleccionado de:

H;

Un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos

halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alcoxi, alquilo, y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y grupos opcionalmente sustituidos amino y éter (tales como O-aril)); y

-C(O)-R^{50}, donde R^{50} es: H; un grupo opcionalmente sustituido alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, y amino); o OR^{51} o $NR^{52}R^{53}$, donde R^{51}, R^{52} y R^{53} son cada uno independientemente H o un grupo opcionalmente sustituido alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituidos o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y opcionalmente sustituido amino);

donde, cuando Y es CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 no son todos H.

La invención también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas, metabolitos, y disolventes de compuestos de la fórmula I.

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula I tienen actividad inhibidora PARP correspondiente a K_i de 10 μM o menos, en las muestras de enzimas inhibidoras.

El presente invento también se dirige a compuestos farmacéuticos que contienen cantidades eficaces de un agente inhibidor PARP seleccionado de compuestos de la fórmula I y sus sales, prodrogas, metabolitos activos, y disolventes aceptables farmacéuticamente, en combinación con un excipiente apropiado.

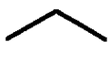
Este invento se dirige también a un método para inhibir la actividad de la enzima PARP, que incluye el contacto de la enzima con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal, prodroga, metabolito activo o disolvente farmacéuticamente

aceptable. El invento también se dirige a métodos terapéuticos que incluyen la actividad de la enzima inhibidora PARP en el tejido correspondiente de un paciente, por medio de la administración de un compuesto de la fórmula I o una sal, prodroga, metabolito activo o un disolvente apropiado y farmacéuticamente aceptable.

Se harán aparentes otras realizaciones, objetivos y ventajas del invento en la detallada descripción que sigue a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA Y REALIZACIONES PREFERENTES DE LA INVENCIÓN

Agentes inhibidores PARP:

De acuerdo con convencionalismo utilizado en este arte, el símbolo  se usa en las fórmulas estructurales aquí incluidas, para mostrar la unión que es el punto de enlace proporcional o sustituyente de la estructura central o básica. De acuerdo con otra convención, en otras fórmulas estructurales expuestas aquí, los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno enlazados no se muestran explícitamente, por ej.,  representa un grupo metilo,  representa un grupo etilo,  representa un grupo ciclopentilo, etc.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" representa un grupo (grupo alifático saturado) hidrocarburo parafínico bifurcado o de cadena normal (lineal) que contiene de 1 a 16 átomos de carbono en la cadena, la que normalmente se representa por la fórmula C_kH_{2k+1}, donde k es un íntegro del 1 al 10. Ejemplos de grupos alquilos incluyen el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, y los isómeros alifáticos correspondientes. Se intenta representar un "alquilo inferior" como un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena.

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo olefínico (grupo alifático no saturado que contiene uno o más enlaces dobles) de cadena bifurcada o normal, que contiene de 2 a 10 carbonos en su cadena. Ejemplos de alquenilos incluyen el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, y los diversos pentenilos y hexenilos isoméricos (incluyendo cis e isómeros trans).

El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo de cadena bifurcada o normal que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, y de 2 a 10 átomos de carbono en su cadena. Ejemplos de alquinilos incluyen el etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 1-metil-2-butinilo.

El término "carbociclo" se réfiere a una estructura anular saturada, parcialmente saturada, no saturada, monocíclica o fusionada o policíclica no fusionada, que contiene solamente átomos anulares (no heteroátomos, por ej., átomos anulares no de carbono). Ejemplos de carbociclos incluyen el cicloalquilo, aril, y grupos cicloalquil-aril.

El término "heterociclo" se refiere a una estructura anular saturada, parcialmente saturada, no saturada o aromática, monocíclica fusionada o policíclica no fusionada que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de hidrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos incluyen el heterocicloalquil, heteroaril, y grupos heterocicloalquil-heteroalquil.

Por "grupo cicloalquil" se quiere significar una estructura anular no aromática, monocíclica monovalente o policíclica fusionada que contiene un total de 3 a 18 átomos anulares de carbono (pero no heteroátomos). Ejemplos de cicloalquils incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, fenantrenilo, y grupos similares.

Por "grupo heterocicloalquil" se intenta significar una estructura anular no aromática monovalente, o policíclica fusionada que contiene un total de 3 a 18 átomos anulares incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquil incluyen el pirolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, y grupos similares.

El término "aril" significa una estructura anular aromática monocíclica o policíclica fusionada que contiene un total de 4 a 18 átomos anulares de carbono (no heteroátomos). Ejemplos de grupos aril incluyen el fenilo, naftilo, antracenilo, y similares.

Por "grupo "heteroaril" se intenta significar una estructura anular monocíclica aromática monovalente, o policíclica fusionada que contiene de 4 a 18 átomos anulares incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroaril incluyen pirrolilo, tienilo, oxazolilo, pirazolilo,

tiazolilo, furilo, piridinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y similares.

Una "amina" o "grupo amínico" quiere significar el radical $-NH_2$, y aminas "opcionalmente sustituidas" se refiere a los grupos $-NH_2$ donde ninguno, uno, o dos de los hidrógenos es reemplazado por un sustituyente adecuado. Las aminas desustituidas pueden tener sustituyentes que conectan, o sea, que forman una estructura anular heterocíclica que incluye el nitrógeno amino. Por un "grupo alquilamino" se quiere significar el radical $-NHR_a$, donde R_a es un grupo alquil. Por "grupo dialquilamino" se quiere significar el radical $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b es cada uno independientemente un grupo alquilo.

El término "sustituido opcionalmente" intenta indicar que el grupo especificado es desustituido o sustituido por uno o más sustituyentes apropiados, a menos que los sustituyentes se especifiquen expresamente, en cuyo caso el término indica que el grupo es desustituido o sustituido por los sustituyentes especificados. A menos que se indique lo contrario (por ej., indicándose que un grupo específico es desustituido), los varios grupos arriba definidos pueden generalmente ser desustituidos o sustituidos (o sea, son sustituidos opcionalmente) por uno o más sustituyentes adecuados.

El término "sustituyente", o "sustituyente adecuado" intenta significar cualquier sustituyente que pueda reconocerse para un grupo, o que es seleccionado fácilmente por el técnico por medio de pruebas de rutina, por ejemplo, como farmacéuticamente apropiado. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes apropiados incluyen el hidroxi, halógeno (F, Cl, I o Br), oxo, alquilo, acil, sulfonil, mercapto, nitro, alquitio, alcoxi, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, carboxi, amino (primario, secundario o terciario), carbamoyl, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio y similares (por ej., como se ilustra en los compuestos aquí descritos como ejemplo).

Los sustituyentes opcionales preferidos para los grupos alquilo y aril para los compuestos del invento incluyen los grupos alógeno y aril. Los grupos alquilo sustituidos incluyen alquilos perfluoro-sustituidos y, sustituyentes opcionales para porciones de alquilos que incluyen halógeno; alquilos inferiores sustituidos opcionalmente por -OH, -NH_2, o halógeno; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CO_2H$; O-alquilo inferior; aril; -O-aril; aril-alquilo inferior; $-OCHF_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OCH_2CONR^aR^b$, $-NR^aR^b$,

$-SO_2R^aR^b$, donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, aril inferior, o aril; y similares. Porciones de aril también pueden ser sustituidas opcionalmente por dos sustituyentes que forman un puente, por ejemplo $-O-(CH_2)_z-O-$, donde z es un íntegro de 1, 2, 6 3.

Una "prodroga" se entiende que significa un compuesto que bajo condiciones fisiológicas, o por solvólisis, o por metabolismo, se convierte en un compuesto específico que es farmacéuticamente activo.

Se entiende por un "metabolito activo" un producto farmacológicamente activo producido por metabolismo del cuerpo de un compuesto específico. Se pueden identificar productos metabólicos de un compuesto dado, utilizando técnicas generalmente conocidas en el arte para determinar metabolitos y evaluarlos por su actividad utilizando técnicas tales como las que se describen más adelante.

Por "disolvente" se intenta significar un disolvente de forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto específico, que retiene la eficacia de tal compuesto. Ejemplos de disolventes incluyen compuestos del invento combinados con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Por una "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal que mantiene la eficacia biológica del ácido libre o la forma base del compuesto especificado que es farmacéuticamente apropiado. Ejemplos de sales farmacéuticamente apropiadas incluyen los sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprylatos, acrylatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexyno-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si un compuesto del invento es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier método apropiado conocido en el arte, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similares, o con un ácido orgánico como ácido acético, ácido nítrico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico tal como ácido glucorónico o ácido galacturónico; ácido alfa-hidroxi tal como ácido cítrico o ácido tartárico; amino ácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico; ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico; ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etasulfónico, o similar.

Si un compuesto de la invención es un ácido, se puede preparar una sal deseada por cualquier método apropiado conocido en el arte incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un metal alcalino o un metal hidroxialcalinotérreo o similar. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen: sales orgánicas derivadas de ácidos amínicos como glicina y arginina, amonia, aminas primarias, secundarias o terciarias; y aminas cíclicas tales como la piperidina, morfolina, y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de compuestos, sales o solventes que son sólidos, los expertos en el arte comprenden que los compuestos del invento, sales y disolventes pueden existir en forma cristalizada o polimorfa, todo lo cual intenta estar dentro del alcance del presente invento y las fórmulas especificadas.

En algunos casos, los compuestos del invento tendrán centros quirales. Cuando hay presentes centros quirales, los compuestos del invento pueden existir como estereoisómeros simples, concomitantes, o compuestos de enanciómeros o diestereómeros. Se intenta que todo tal estereómero simple, concomitante y compuestos resultantes estén dentro del amplio espectro de las fórmulas estructurales genéricas (a menos que se indique lo contrario). Preferiblemente, sin embargo, los compuestos del invento se usan esencialmente en su forma óptica pura (como es normalmente entendido por los expertos en el arte, un compuesto ópticamente puro es uno que es enanciomércamente puro). Preferiblemente, los compuestos del invento tienen por lo menos 90% del deseado isómero simple (80% de exceso enanciomérico), y más preferiblemente 95% (90% e.e.) y aún más preferiblemente, por lo menos 97.5% (95%

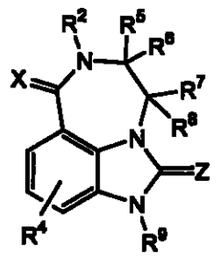
e.e.) y más preferiblemente, por lo menos 99% (98% e.e.).

También se intenta que las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I estén cubiertas por la fórmula general descrita. Por ejemplo, cuando R^1 es OH o SH, y Y es N, las formas tautoméricas de la fórmula I están disponibles.

Los grupos R^1 preferidos para compuestos de la fórmula I incluyen grupos no sustituidos, grupos mono y bi-sustituidos de aril y heteroaril; y grupos alquilo no sustituidos o sustituidos por grupos opcionalmente sustituidos de aril o heteroaril. También hay compuestos preferidos donde R^1 es $C(O)R^{12}$, donde R^{12} es alquilo; o $S(O)_nR^{16}$, donde R^{16} es H o alquilo, y n es 0, 1, o 2 (el átomo de azufre es parcialmente o totalmente oxidado). R^2 es preferiblemente H o alquilo inferior. R^4 es preferiblemente H o halógeno. R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno preferiblemente H o un grupo alquilo o acilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones preferentes de la fórmula I, R^1 es aril o heteroaril opcionalmente sustituido; R^2 es H; R^4 es H o halógeno; R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H; y X es oxígeno.

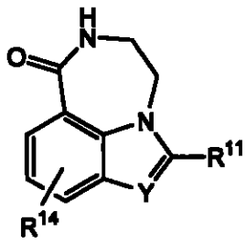
En otras realizaciones preferentes de la fórmula I, R^1 es OH o SH, y Y es N. Más preferiblemente, tales compuestos son tautómeros de la fórmula I representados por la fórmula II donde Z es O, o S, R^9 es H o alquilo, y todas las otras variables tienen las definiciones arriba descritas:



(II)

En las realizaciones preferentes de la fórmula II, R^2 y R^9 son cada uno independientemente H o metilo, R^4 es H o halógeno, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H, y X es oxígeno.

En otras realizaciones preferentes, los compuestos inhibidores PARP están representados en la fórmula III:



(III)

donde:

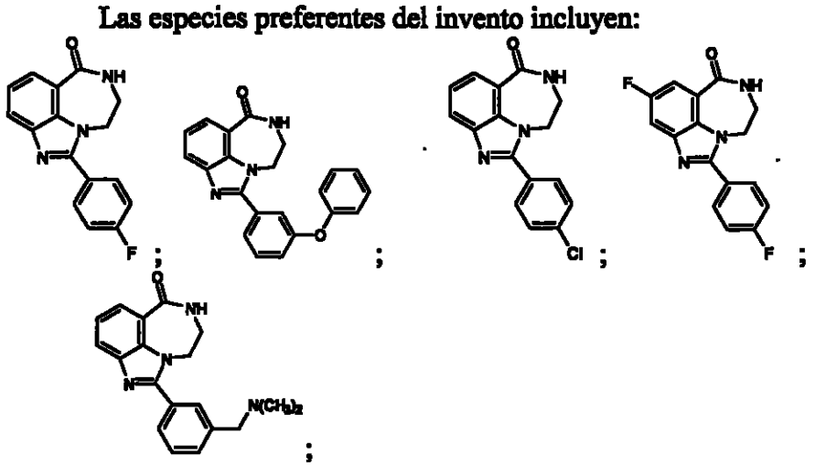
Y es como se describe más arriba;

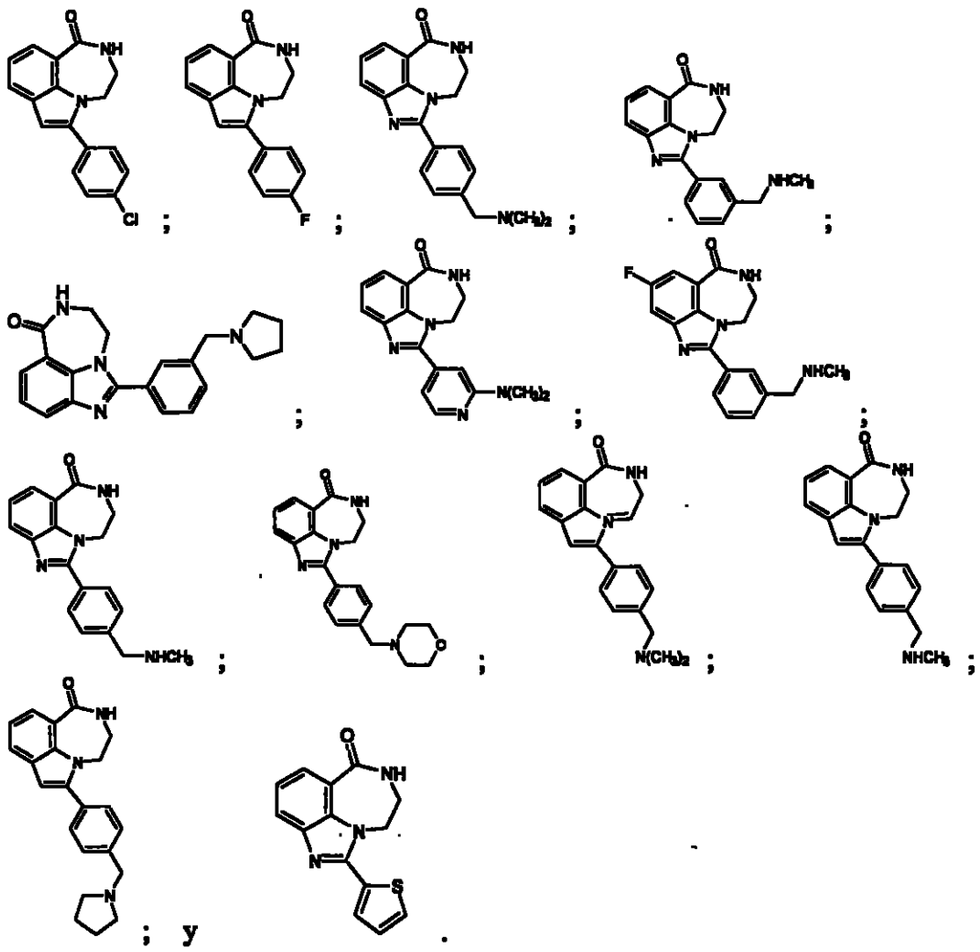
R^{11} es un grupo aril o heteroaril no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos de halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo, aril, heteroaril, alcoxi, ariloxi, y heteroariloxi no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, ciano, nitro, y amino; y

R^{14} es H o halógeno.

En realizaciones preferentes de la fórmula III, R^{11} es fenil mono o bi-sustituido.

Las especies preferentes del invento incluyen:





Métodos y composiciones farmacéuticas

El invento también está dirigido a una forma de inhibir la actividad enzimática de PARP, incluyendo el contacto de la enzima con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II o III, o una farmacéuticamente aceptable sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente (conjuntamente, "agentes"). Por ejemplo, la actividad PARP puede inhibirse en tejidos de mamíferos, administrándose tal agente.

Por "tratar" o "tratamiento" se entiende mitigar o aliviar una lesión o condición de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, donde interviene la inhibición de la actividad de PARP, tal como en la potenciación de terapias anticancerosas o la inhibición de neurotoxicidad subsecuente a derrame cerebral, lesión de la cabeza o enfermedades neurodegenerativas. Los tipos de tratamiento incluyen: (a) el uso profiláctico en un mamífero, especialmente cuando se encuentra que el mamífero está

predispuesto a contraer la condición de enfermedad pero que todavía no se le ha diagnosticado como que la ha contraído; (b) inhibición de la condición de enfermedad; o (c) aliviar total o parcialmente la condición de enfermedad.

El invento también provee intervenciones terapéuticas apropiadas para estados de enfermedad o lesión, donde la actividad PARP es en perjuicio para el paciente. Por ejemplo, los compuestos tricíclicos del invento son útiles para el tratamiento del cáncer, inflamación, los efectos de ataque cardíaco, derrame cerebral, lesiones a la cabeza y enfermedades neurodegenerativas y diabetes.

Una forma de tratamiento incluye el mejorar la eficacia de una droga citotóxica o la radioterapia administrada a un mamífero durante el tratamiento terapéutico, incluyendo la administración al mamífero de una cantidad eficaz de un agente inhibidor de PARP (compuesto, sal, prodroga, metabolito activo o disolvente farmacéuticamente aceptable) conjuntamente con la administración de la droga citotóxica (por ej., topotecán, irinotecán, temozolimida) o radioterapia. Los agentes del invento tienen preferiblemente actividad de potenciación de citotoxicidad correspondiente a PF_{50} ó más de 1 en la evaluación de potenciación de citotoxicidad.

Los agentes inhibidores de PARP también se pueden utilizar ventajosamente como una forma de reducir la neurotoxicidad subsecuente a derrame cerebral, lesiones a la cabeza, y enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, con la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente del invento.

Los agentes del invento inhibidores de PARP, también se pueden utilizar como un método para retardar el inicio del envejecimiento de células asociado con envejecimiento de la piel en seres humanos, lo que comprende la administración de una cantidad eficaz de un agente inhibidor de PARP a las células fibroblásticas del ser humano.

Además, los agentes también se pueden utilizar como un método para ayudar a prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus insulino-dependiente en un individuo susceptible, lo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente.

Además, los agentes también se pueden utilizar en un método de tratamiento de enfermedad cardíaca en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhibidor de PARP. Más

especialmente, un método de intervención terapéutica que provee este invento, es un método terapéutico de terapia cardiovascular para proteger contra la isquemia miocardial y lesiones por reinserto en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II o III, o una sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente farmacéuticamente aceptable.

La actividad inhibidora de PARP de los agentes del invento se puede determinar por cualquiera de los métodos apropiados conocidos o disponibles para el arte, incluyendo por muestras *in vivo* e *in vitro*. Un ejemplo de evaluación apropiada para medir la actividad, es la evaluación de inhibición de enzimas PARP que aquí se describe.

La administración de los compuestos de la fórmula I, II o III y sus prodrogas, sales, metabolitos activos y disolventes farmacéuticamente aceptables, se puede realizar de acuerdo con cualquiera de las formas generalmente aceptadas para su administración disponibles para la especialidad. Ejemplos ilustrativos de formas apropiadas de administración incluyen aplicación intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Es preferible la aplicación oral o intravenosa.

Un agente del invento se puede administrar como un compuesto farmacéutico en cualquier forma reconocida como apropiada por un técnico experto. Las formas farmacéuticas apropiadas incluyen sólidos, semisólidos, líquidos, o formulaciones liofilizadas, tales como pastillas, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas, y rocíos. Los compuestos farmacéuticos del invento también pueden incluir apropiados excipientes, diluyentes, vehículos y portadores, así como otros agentes farmacéuticamente activos (incluyendo otros agentes inhibidores de PARP), dependiendo del uso propuesto.

Los métodos aceptables de preparación de formas farmacéuticamente apropiadas de los compuestos son de conocimiento general, o pueden determinarlos rutinariamente los expertos en el arte. Por ejemplo, se pueden hacer preparaciones farmacéuticas siguiendo técnicas convencionales de químicos farmacéuticos que involucran etapas tales como mezclado, granulación, y compresión cuando se requieren formas de pastillas, o mezclar, llenar, y disolver los ingredientes como fuera apropiado para aplicar los productos deseados en forma intravenosa, oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraaural, o administración rectal.

En los compuestos farmacéuticos se pueden emplear portadores, diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores sólidos típicos incluyen almidones, lactosa, calcio, dihidrato de sulfato cálcico, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, pectina, acacia, estearato magnésico, y ácido esteárico. Los portadores líquidos típicos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, soluciones salinas y agua. El portador o diluyente puede incluir un apropiado material liberador de duración prolongada tal como gliceril monoestearato, o gliceril diestearato, conjuntamente con una cera. Cuando se usa un portador líquido la preparación puede tomar la forma de jarabe, elíxir, emulsión, cápsula suave de gelatina, líquido estéril inyectable (por ej., solución), o una suspensión en líquido no acuoso o acuoso.

Una dosis del compuesto farmacéutico contiene por lo menos una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente inhibidor PARP (o sea un compuesto de la fórmula I, II o III, o una sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente) farmacéuticamente aceptable, y preferiblemente contiene una o más dosis farmacéuticas. La dosis seleccionada puede serle administrada a un mamífero, por ejemplo un paciente humano, que requiere tratamiento de una condición causada por actividad inhibidora de PARP, por cualquier método conocido o apropiado de administrar la dosis incluyendo: tópicamente, por ejemplo, como ungüento o crema, por vía oral, rectal, por ejemplo como supositorio, parenteral por inyección; o continuadamente por vía intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraaural, o por infusión intraocular. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que, al ser administrado a un mamífero que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento por lesión o condición de enfermedad causada por la inhibición de actividad PARP. La cantidad de un agente dado del invento, que puede ser terapéuticamente eficaz varía dependiendo de factores tales como el agente propiamente dicho, la condición de enfermedad y su severidad, la identidad del mamífero que lo requiere, cantidad que puede ser determinada en forma rutinaria por los técnicos.

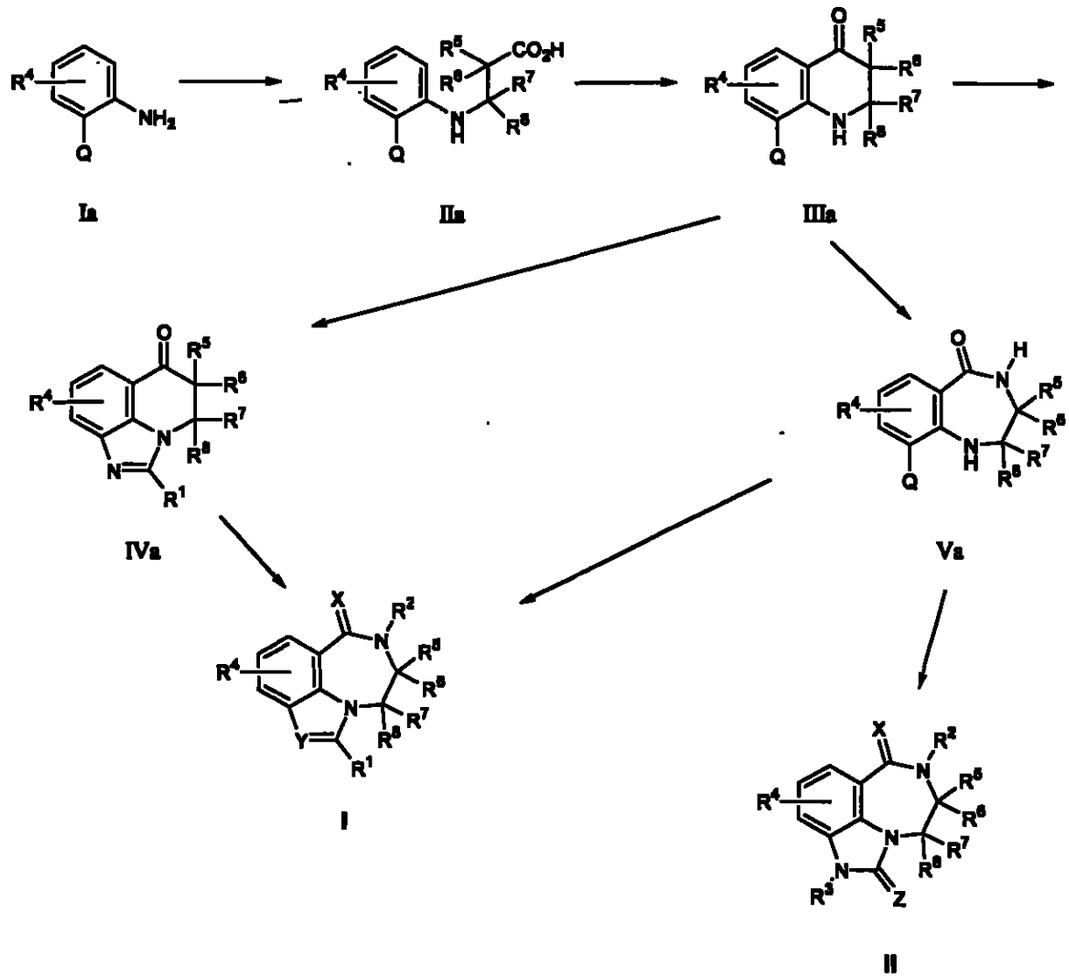
Se podrá apreciar que la dosis real de los agentes inhibidores PARP que se usan en los compuestos farmacéuticos de este invento serán seleccionadas de acuerdo con las propiedades específicas del agente a usarse, la composición específica de la formulación, el método de administración y el lugar específico, el receptor de la aplicación y la condición que se trata. Las dosis óptimas para un dado juego de condiciones puede ser

determinada por los expertos en el arte, utilizando pruebas convencionales de determinación de dosis. Para la administración oral, por ej., una dosis que se puede emplear es de 0.001 a aproximadamente 1,000 mg/kg de peso corporal, con un curso de repetición del tratamiento a intervalos apropiados.

Procesos de sintetización

Los agentes inhibidores PARP del invento se pueden sintetizar de acuerdo con los procesos descritos a continuación, tal como uno de los siguientes procesos generales.

Proceso general A



Ia IIa IIIa

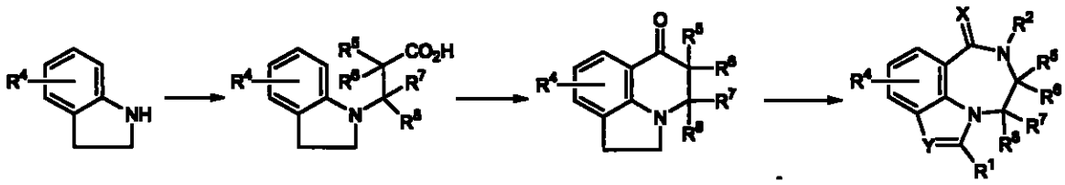
IVa Va

I II

En este proceso, una anilina orto-sustituida (**Ia**) se alquila a un intermediario N-sustituido (**IIa**), que puede luego ser convertido a una cetona cíclica (**IIIa**). La cetona (**IIIa**) se puede transformar a un compuesto de la fórmula I por vías alternativas. Cuando

Q es un grupo nítrico, puede reducirse a la amina correspondiente y ser utilizada además en una reacción con cloruro ácido para proporcionar una cetona tricíclica intermedia (**IVa**). La expansión anular de (**IVa**) proporciona una amida con la fórmula I (Y = N, X = O), que se puede derivar aún más. Una ruta más preferente y alternativa para la conversión de una cetona (**IIIa**) a I(Y = N) o II(Z = O) requiere primero efectuar la etapa de expansión anular para obtener una amida intermedia (**Va**) seguida de una reducción del grupo nitro y continuación de ciclos con un cloruro ácido, aldehído, o cualquier reactivo usado para formar una urea o tioúrea. El producto así formado también se puede derivar adicionalmente. Para el intermedio (**IIIa**) sin embargo, cuando Q es un grupo accesorio apropiado, se puede transformar a un derivativo de acetileno (**Va**) donde Q es C≡C-R_1, que se convierte en I(Y + CH). El producto así formado puede derivarse aún más.

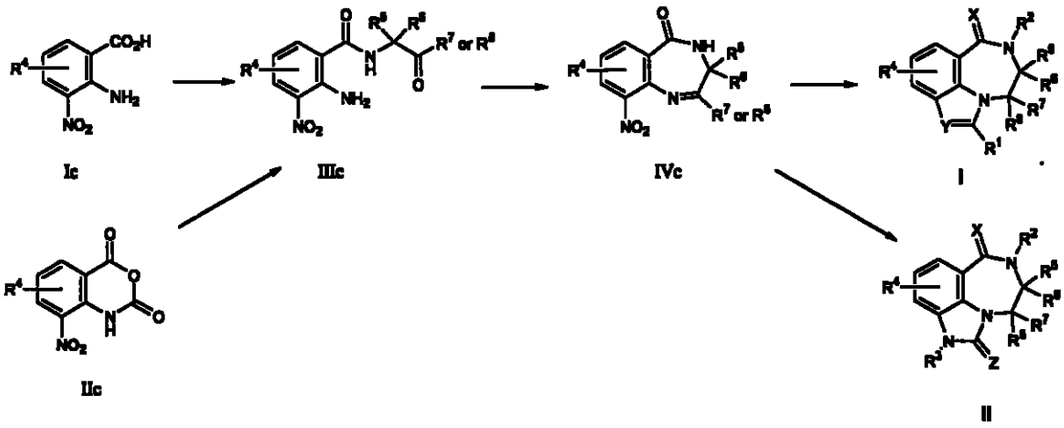
Proceso general B



Ib **IIb** **IIIb** **I**

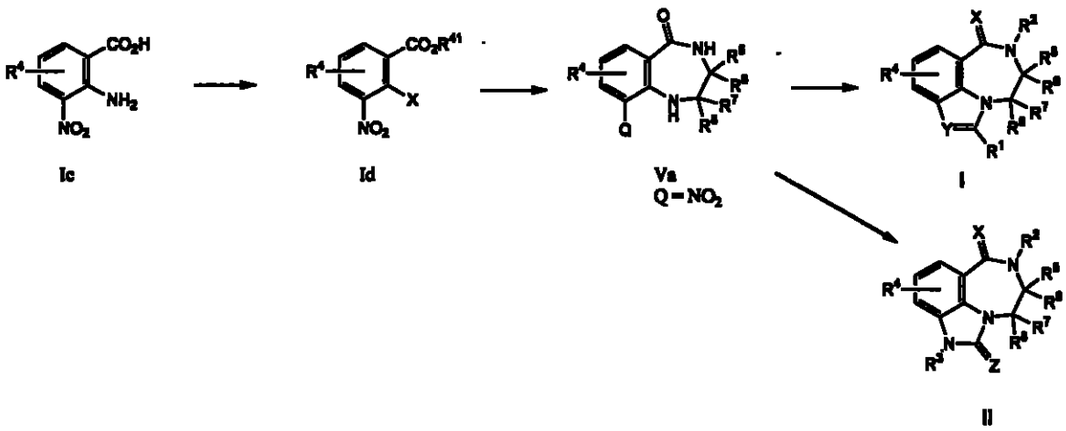
Bajo este esquema de reacción, una indolina (**Ib**) se alquila a la N-sustituida intermedia (**IIb**), que luego se convierte en cetona tricíclica (**IIIb**). La cetona tricíclica (**IIIb**) se expone a condiciones para expansión anular y oxidación para dar compuestos de la fórmula I(Y + CH), que se pueden derivar adicionalmente.

Proceso general C



En este proceso, un ácido nitroantranílico (Ic) o nitro-isotoianhidrido (IIc) se transforma en un amino acilbenzamido (IIIc). Este intermedio es adicionalmente transformado en la orto-nitroimina cíclica (IVc). Las funciones de la imina y el nitro se reducen conjuntamente en seguimiento a ciclización con un cloruro ácido, aldehído o reactivo que se usa para formar una urea o tioúrea que da compuestos de la fórmula I(Y = N) o II(Z = O, S).

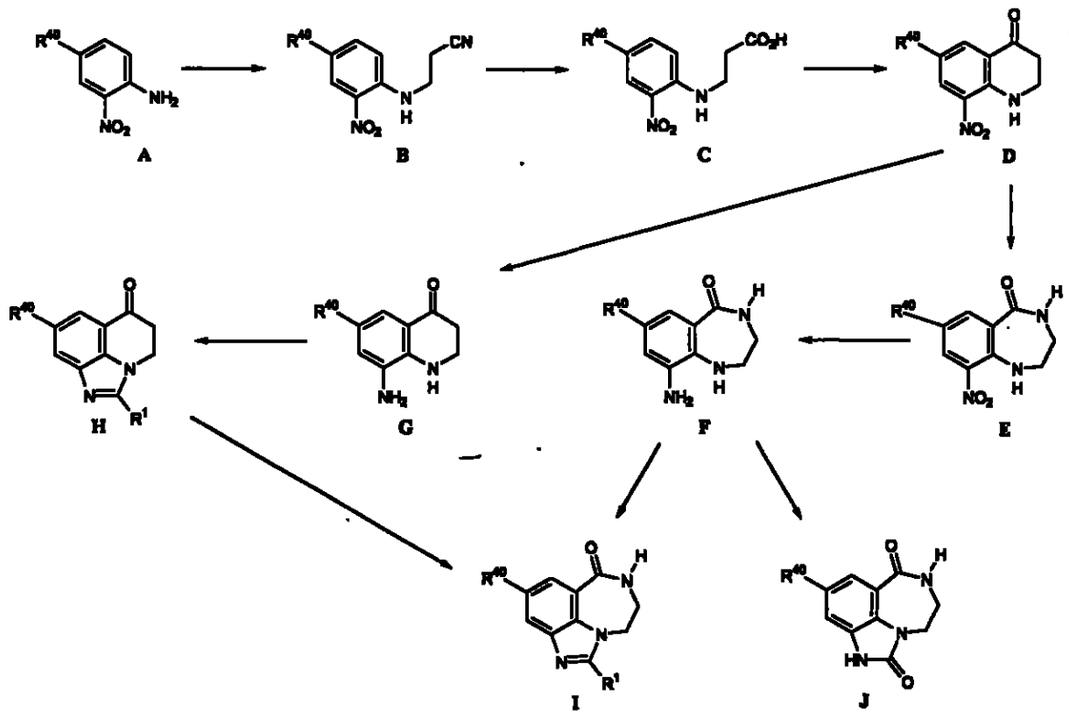
Proceso general D



Los compuestos de la fórmula I(Y = N) o II(Z = O, S) también se pueden preparar por la ruta alternativa de Va(Q = NO_2). El ácido nitroantranílico (Ic) se convierte primero en éster ácido nitrobenzoico (Id), donde X es un halogenuro o un grupo accesorio, seguido por ciclización hacia Va con una etilendiamina apropiada.

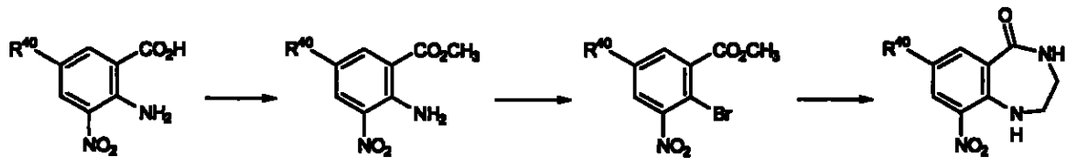
Más especialmente, los proyectos de reacción que siguen a continuación, son útiles para la preparación de los compuestos ilustrados del invento.

Proyecto 1:



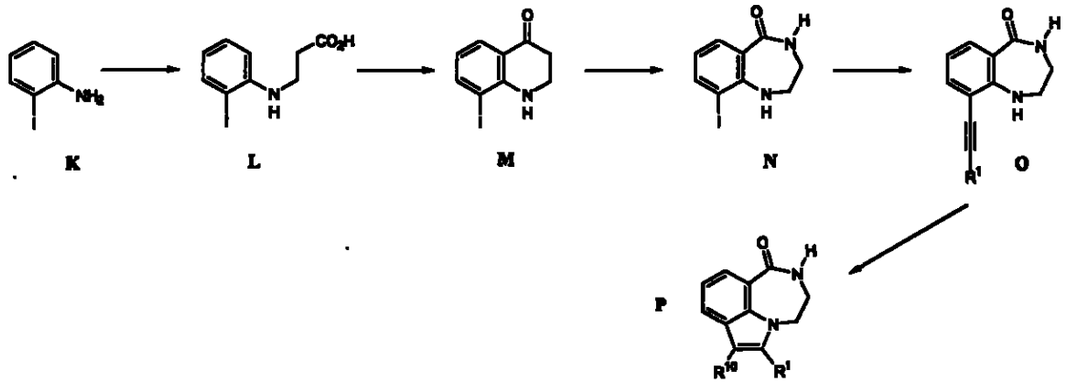
En este proyecto, 2-nitroanilina **A** (R^{40} = H, F) es N-alquilado con acrilonitrilo para dar **B**. El grupo nitrilo **B** es hidrolizado a ácido carboxílico **C** que es expuesto a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **D**. La nitrocetona se reduce a diaminocetona **G** que experimenta ciclización a **H** (R^1 = aril, alquilo) al ser expuesta a un cloruro ácido o aldehído. La cetona tricíclica **H** se puede transformar en lactam tricíclico por medio de una reacción tipo Schmidt con NaN_3 y ácido a lactam tricíclico **I**. Alternativamente, y preferiblemente, la nitrocetona **D** se transforma primero en lactam tricíclico **E** por medio de la reacción Schmidt, se reduce a diamino-lactam **F** y se expone a un cloruro ácido, aldehído, CS_2, tiofosgeno, tiocarbonilo diimidazol o reactivo equivalente para formar **I**(R^1 = aril, alquilo, SH). Diamino-lactam **F** también se puede convertir en lactam tricíclico **J** al ser expuesto a fosgeno, carbonil diimidazol o un reactivo equivalente. En todos los casos, **I** puede ser opcionalmente modificado a R^1.

Proyecto 1a: Ruta alternativa al intermedio E



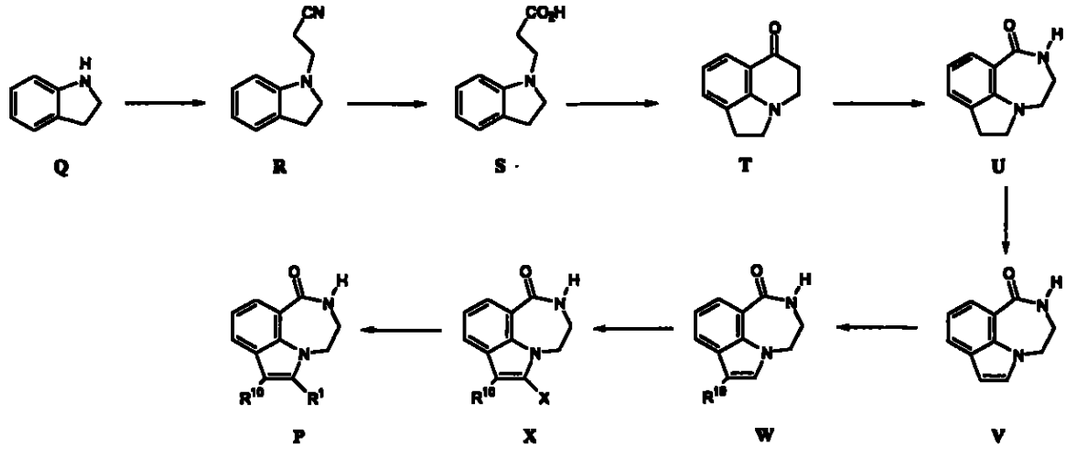
En este proyecto, el ácido 3-nitroantranílico **Z** (R^{40} = H) se convierte en crotonato de metilo **FF** (R^{40} = H). La diazotización del grupo amino de **FF** (R^{40} = H) y halogenación lo transforma en bromuro **GG** (R^{40} = H). El lactam cíclico (E^{40} = H). Se forma por desplazamiento del bromuro y la subsecuente ciclización con etilendiamina.

Proyecto 2:



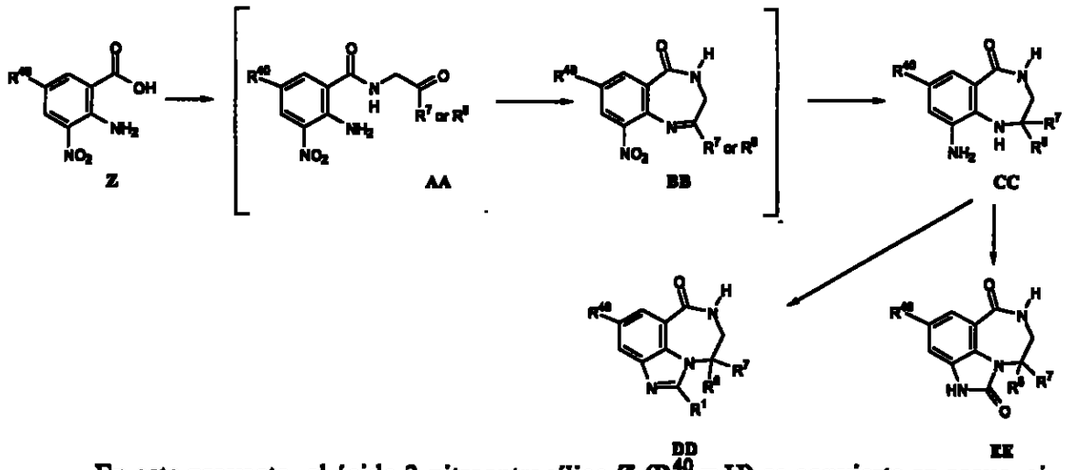
Aquí, la 2-yodoanilina **K** se N-alquila con β-propiolactona para dar **L**, que se expone a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **M**. El yodo-cetona **M** se transforma en yodo-lactam **N** por medio de una reacción tipo Schmidt con NaN_3 y ácido. El intermedio **N** se convierte en el correspondiente acetileno sustituido **O**, donde R^1 es aril, alquilo, H o, –Si(alquilo)$_3$, usando una reacción metal-catalizada que típicamente utiliza ambos, paladio y cobre (I). El lactam tricíclico **P** se forma al exponer el acetileno **O** a la reacción metal-catalizada, que típicamente utiliza el paladio. **P** se modifica opcionalmente a R^1 y R^{10}.

Proyecto 3:



En este proyecto, la indolina **Q** es N-alquilada con acrilonitrilo para dar **R**. El grupo nitrilo de **R** es hidrolizado a ácido carboxílico **S**, que se expone a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **T**. La cetona tricíclica **T** se expone a condiciones de reacción de expansión anular tipo Schmidt con NaN_3 y ácido para formar lactam tricíclico **U**. El **U** intermedio se oxida para producir **V**, que se puede modificar más. Por ejemplo, **V** se puede halogenar o formilar a **W**, donde R^{10} = I, CHO. En todos los casos, **W** es modificada opcionalmente a R^{10}. El producto **W** también se puede halogenar a producto **X**, donde la variable X de la fórmula es yodo. El producto **X** se puede transformar por medio de una reacción metal-catalizada (típicamente usando paladio como catalizador) en un número de diferentes lactamos **P** donde R^1 en aril, etc. **P** puede ser opcionalmente modificada en R^1 y R^{10}.

Proyecto 4:



En este proyecto, el ácido 3-nitroantranílico **Z** (R^{40} = H) se convierte en secuencia en una amida intermedia **AA** y en una imina cíclica **BB**, las que usualmente no están aisladas sino sujetas a mayor hidrogenación para formar diamino-lactam cíclico **CC** donde R^7 o R^8 es alquilo, o aril. Cuando **CC** (R^7 ó R^8 deben ser H) se exponen a un cloruro ácido, aldehído, CS_2, tiofosgeno, tiocarbonil diimidazol o reactivo equivalente, se forma lactam tricíclico **DD** (R^1 = aril, alquilo, SH; R^7 o R^8 = H, alquilo, o aril.). El diamino-lactam **CC** también se puede convertir en lactam tricíclico **EE** cuando está expuesto a fosgeno, carbonil diimidazol o un reactivo equivalente. En todos los casos, **DD** y **EE** se modifican opcionalmente a R^1, R^7, o R^8.

Ejemplos:

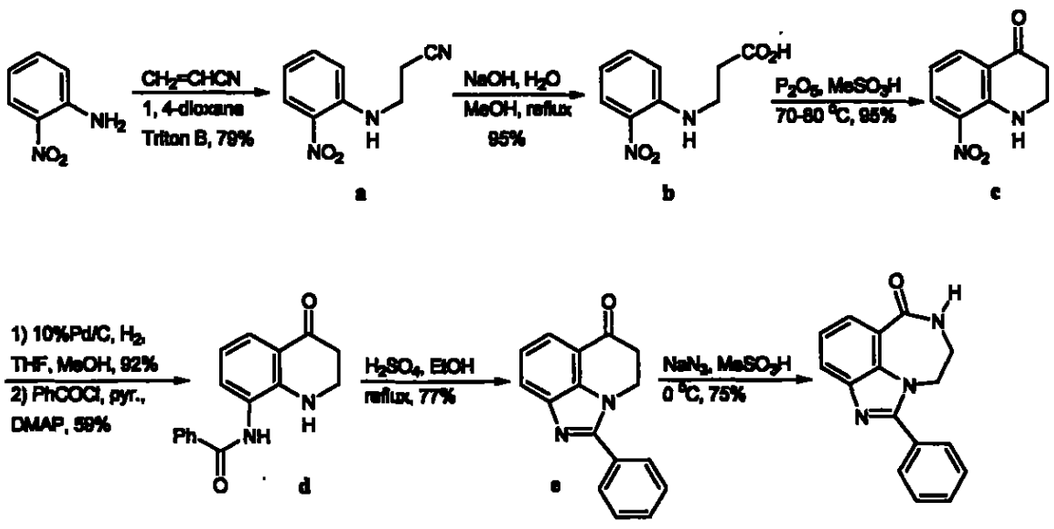
El invento se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos específicos. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y porciones son por peso, y todas las temperaturas son en grados Celsius. En los ejemplos que siguen, las estructuras de los compuestos se han confirmado por medio de uno o más de los siguientes: resonancia magnética protónica, espectrocopía, espectrocopía infrarroja, microanálisis elemental, espectrometría de masas, cromatografía de estratos delgados, cromatografía líquida de alto rendimiento, y punto de fusión.

Los espectros de resonancia magnética protónica (^{1}H NMR) se determinaron usando espectrómetro Tech-Mag, Bruker Avance 300DPX, o Bruker Avance 500 DRX de 300 megahertz operando a frecuencia de campo de 300 ó 500 megahertz (MHz). Las variaciones químicas se reportan en partes por millón (ppm, δ) a partir de un estándar tetrametilsileno interno . Alternativamente, los espectros ^{1}H NMR tomaron como referencia las señales próticas de disolventes como sigue: $CHCl_3$ = 7.26 ppm; DMSO = 2.49 ppm; C_6HD_5 = 7.15 ppm. Se designan las máximas múltiples como sigue: s = simple (*singlet*); d = doble (*doublet*); dd = doble de dobles (*doublet of doublets*); t = triples (*triplet*); q = cuádruples (*quartet*); br = amplia resonancia (*broad resonance*); y m = múltiples (*multiplet*). Las constantes de acoplamiento se dan en Hertz (Hz). Los espectros de absorción infrarroja (IR) se obtuvieron usando espectrómetro Perkin-Elmer serie 1600 o un espectrómetro de Midac Corporation. Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, GA), o Galbraith Laboratories (Nashville, TN) hicieron microanálisis elemental proporcionando resultados para los elementos, dentro de ±0.4% de los valores teóricos. Se efectuó la cromatografía tipo "Flash column" usando gel de sílice 60 (Merk Art 9385). La cromatografía analítica de estratos delgados (TLC) se efectuó usando planchas de Sílice 60 F_{254} (Merk Art 5719) precubiertas. Se ejecutó HPCL analítico usando un sistema Quaternary de Hewlett Packard (HP) serie 1100, equipado con un detector de frecuencia variable HP 1100 a 254 nm; sensibilidad de 0.02 a 50 AUFS. Se usó Pheomenex Prodigy 5 ODS (3) columnas (250 mm x 4.6 mm; 5 μm. Típicamente se usó una fase de gradiente móvil comenzando a 90% H_2O con 0.1% TFA, 10% CH_3CN con 0.1% TFA hasta 20 minutos (min), luego 35% H_2O con 0.1% TFA, 65% CH_3CN con

0.1% TFA hasta 25 min, luego 10% H_2O con 0.1% TFA, 90% CH_3CN con 0.1% TFA se usó en adelante. Velocidad del flujo = 1 mL/min. Se efectuó HPLC preparativo usando un módulo manométrico Gilson Model 806 equipado con un mezclador dinámico Gilson 811c, dos bombas Gilson Model 306, un circulador de líquidos (*liquid handler*) Gilson 215, y un juego detector de UV visible Gilson Model 119, a 214 ó 220 y 254 nm; sensibilidad de 0.02 a 50 AUFS. Se usó una columna Metasil AQ C18 (250 mm x 212 mm; 10 μm. Típicamente se usó una fase de gradiente móvil comenzando a 90% H_2O con 0.1% TFA, 10% CH_3CN con 0.1% TFA hasta 2 min, luego llegando a 35% H_2O con 0.1% TFA, 65% CH_3CN con 0.1% TFA después de 22 min ó 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN hasta 2 min, luego llegando a 100% CH_3CN después de 22 min, se usó. Velocidad del flujo = 25 mL/min. Los puntos de fusión se determinaron por medio de un aparato MelTemp y no se han corregido. Todas las reacciones se hicieron en matraces selladas por membranas (*septum-sealed*) bajo ligera presión positiva de argón, a menos que se indique lo contrario. Todos los disolventes usados eran de grado reactivo o mejor, y usados en la forma proporcionada.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas: Et_2O (éter dietílico); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxida); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); THF (tetrahidrofurano); Ac (acetil); Me (metil); Et (etilo); y Ph (fenilo).

Ejemplo 1: 1-Fenil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Intermedio a - 3-(2-Nitrofenilamino)-propionitrilo (Maryanoff et al., *J. Med. Chem.* 38, 16 (1995)):

Se disolvió 2-nitroanilina (22.4 g, 159 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL). Se añadió acrilnitrilo (12.4 g, 159 mmol) a la matraz de reacción seguido de 0.50 mL de hidróxido de benziltrimetilamonia, solución 40 wt. % en metanol (Triton B). Se agitó la ligera reacción exotérmica por 1 hora (h), luego de lo cual se extrajo el disolvente *in vacuo*. El sólido crudo se trituró con Et_2O para quitar algo de su color oscuro. Se recristalizó el producto con EtOAc para obtener 24.07 g (concentración 79%) de un sólido color naranja: mp = 112-115°C (Lit. 109-112°C (Kamenka et al., *J. Heterocycl. Chem.* 10, 459 (1973); German Patent Publication DE 2056215)); R_f = 0.18 (30% EtOAc/hexanos); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.77 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.76 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.25 (dd, 1H, J = 8.6, 1.5 Hz).

(b) Intermedio b - Ácido 3-(2-nitrophenylamino)-propiónico (Kamenka et al., *J. Heterocycl.Chem.* 10, 459 (1973)):

Se disolvió 3-(2-Nitrofelamino)-propionitrilo a (25.45 g, 133.12 mmol) en MeOH (250 mL). Se añadió una solución al 10% de NaOH, y la mezcla de la reacción se reflujó por 3.5 h. Se extrajo el MeOH *in vacuo* y el residuo se disolvió en H_2O y acidificó a pH = 2-3 con 10% HCl. El precipitado resultante se filtró y lavó con H_2O y se secó durante la noche al vacío. Se obtuvo el producto (26.47 g, 95%) como un sólido amarillo: mp = 146-147°C (Lit. = 144-145 °C); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.81 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.69-3.72 (m, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H, J = 8.6, 1.5 Hz).

(c) Intermedio c - 8-Nitro-2, 3-dihidro-1H-quinolina-4-ona (Kamenka et al., *J. Heterocycl.Chem.* 10, 459 (1973)):

Se añadió 3-(2-Nitrofenilamino)-propiónico b (26.89 g, 127.93 mmol) a una matraz con reactivo agitado Eaton's Reagent (P_2O_5, 7.5 wt.% en ácido metanosulfónico (562 g, 375 mL. La mezcla de reacción se calentó a 70-80°C por 1.5 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente, luego de lo cual se añadió hielo. Se extrajo el producto con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y concentró. El residuo se disolvió en benceno caliente y se filtró por papel para extraer los sólidos

blancos. Se redujo el volumen de disolvente hasta que el producto se empezó a cristalizar. Se filtraron y lavaron los sólidos con Et_2O, concentrados a 11.41 g (46%): mp = 150-152 °C (Lit. = 144-145 °C); R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanos); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.83 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.41 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz).

(d) Intermedio **d** - N-(4-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-8-yl)benzamida:

Se disolvió 8-Nitro-2,3-dihidro-1H-quinolina-4-ona **c** (0.39 g, 2.05 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (13 mL) y se colocó en atmósfera de argón. A esta solución se añadió 10% Pd/C (0.06 g), y la matraz se separó y colocó dos veces en atmósfera de hidrógeno. La mezcla en reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se separó el catalizador por filtración y el disolvente se extrajo *in vacuo*. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL) y se añadió una solución de 4M HCl/dioxano (1.07 mL) agitándose por 5 min. Se extrajo el disolvente *in vacuo*, y los sólidos residuales se trituraron con EtO. Se separaron por filtración estos sólidos y se lavaron con más EtO para obtener 0.44 g (92%) del intermedio diamina, que se utilizó sin adicional purificación. La diamina (0.41 g, 1.76 mmol) se disolvió en piridina (9 mL), y se añadió 4-dimetilaminopiridina (0.02 g, 0.18 mmol) seguida de cloruro de benzoil (0.23 mL, 1.94 mmol). Se agitó toda la noche la mezcla en reacción a temperatura ambiente (rm, siglas en inglés), luego se extrajo el disolvente *in vacuo*. Se añadió tolueno y reconcentró la solución en vacío para quitar todo residuo de piridina. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2, y se lavó con agua y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. La filtración y extracción de disolvente produjo producto crudo, que se purificó por cromatografía *flash* de gel de sílice (30-70% EtOAc/hexanos) con concentración de 0.28g (59%) de un sólido de color dorado. Se recristalizó una pequeña muestra de análisis (MeOH/EtOAc): mp = 232-234 °C; R_f = 0.13 (50% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1657, 1607, 1516 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.51–2.59 (m, 2H), 3.44–3.49 (m, 2H), 6.42 (br, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 8.02-8.05 (m, 2H), 9.72 (s, 1H). LRMS (M+H) 267.

(e) Intermedio **e** – 2-Fenil-4,5-dihidro-imidazo-[4,5,1-*ij*]quinolina-6-ona:

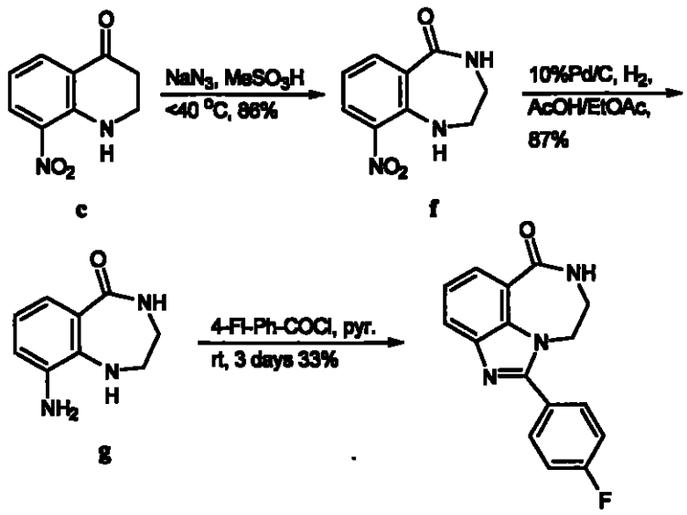
Se disolvió el intermedio anilide **d** (0.032 g, 0.12 mmol) en EtOH (2.5 mL). Se añadió H_2SO_4 concentrado (0.13 mL) y la mezcla en reacción se agitó por reflujo por 45

min. Se vació la muestra en una solución saturada de EtOAc NaH CO_3. Se separó la fase orgánica y se lavó con H_2O y salmuera, y se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por cromatografía *flash* por gel de sílice (3-10% EtOAc/hexanos) para obtener 0.23 g (77%) de un sólido blanco: mp = 114-118 °C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1690, 1609, 1457 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.78 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 3H). LRMS (M^+) 248.

(f) Preparación del compuesto del título:

Se añadió ácido metanosulfónico (5 mL) a una matraz conteniendo el intermedio e (0.14 g, 0.55 MMOL) a 0°C. Se separó el baño de hielo y se añadió NaN_3 (0.05 g, 0.72 mmol) porcionalmente al mismo tiempo que cuidadosamente se mantiene la evolución del gas nitrógeno bajo control. La mezcla en reacción se agitó a rt por 1 h y luego se le vertió sobre hielo. Se trajo el Ph de la solución a 8.5 con 10% de NaOH acuoso (aq). El producto se extrajo tres veces con EtOAc, se combinaron y secaron ($MgSO_4$) las capas orgánicas y se extrajo el disolvente. Se purificó el producto por cromatografía *flash* por gel de sílice (50-75% EtOAc/hexanos) para rendir 0.108 g (75%) de un sólido blanco: mp = 255-257 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1478 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado a $C_{16}H_{13}N_3O$ 263.1059 (M^+), encontrado 263.1068. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 2: 1-(4-Fluoro-fenyl)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



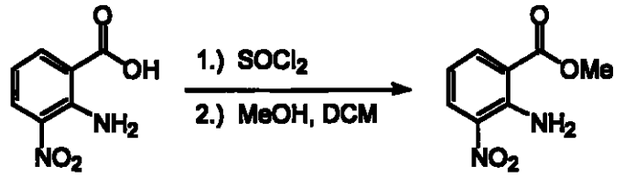
(a) Intermedio f – 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona

Se añadió porcionalmente el intermedio c, 8-nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-ona (1.96 g, 10.2 mmol) a una matraz, conteniendo ácido metanosulfónico agitado (50 mL) manteniendo la temperatura a menos de 40°C en un baño de agua. Cuidadosamente se añadió NaN_3 (0.86 g, 13.24 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura a menos de 40°C y manteniendo bajo control la evolución del gas nitrógeno. La mezcla en reacción se agitó a rt por 1 h adicional y luego se le vertió sobre hielo. Se ajustó el pH de la mezcla a 10, con 10% de NaOH aq y los sólidos se separaron por filtración y lavados con H_20 para obtener 1.46 g de producto crudo. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, secaron ($(MgSO_4)$ y filtraron, y se extrajo el disolvente para obtener 0.57 g adicionales de producto crudo. El material combinado purificó por cromatografía *flash* por gel de sílice (20% EtOAc/$CHCl_3$) para rendir 1.80 g (86%) de un sólido de color anaranjado: mp = 190-192°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1653, 1603, 1262 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.33-3.35 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LRMS (M^+) 207. Analizado ($C_9H_9N_3O_3$) C, H, N.

(b) Compuesto del título:

En un frasco de agitación de Parr se disolvió el intermedio f, nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona (3.0 g, 14 mmol) en EtOAc (70 mL) y ácido acético glacial (30 mL). A esta solución se añadió 10% Pd/C (0.60 g) y la mezcla en reacción se colocó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de hidrógeno a 50 psi. Luego de agitarse por 12 h, el catalizador se separó por filtración y se lavó con AcOH y EtOAc. Se aspiraron los disolventes al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y se precipitó el producto. Se lavaron los sólidos con EtOAc. Se obtuvo una segunda cosecha del lavado de EtOAc. Se filtraron y lavaron los sólidos resultantes y se secaron para rendir 2.24 g (87%) del intermedio diamina g (9-amino-1,2,3-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona) como un sólido marrón, que se utilizó sin purificación adicional. La diamina g (0.22 g, 1.27 mmol) se disolvió en piridina (7 mL), y se añadió 4-fluorobenzoil-cloruro (0.17 mL, 1.40 mmol). Se agitó la mezcla en reacción a rt por 3 días y entonces se extrajo el disolvente *in vacuo*. Se expuso el residuo resultante a cromatografía *flash* por gel de sílice (60-90% EtOAc/hexanos) para rendir 0.12 g (33%) de un sólido blanco: mp = 264-266 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1653, 1601, 1480, 1223 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OF$ 281.0964 (M^+), encontrado 281.0963. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OF$) C, H, N.

Método alternativo para preparación del intermedio f:

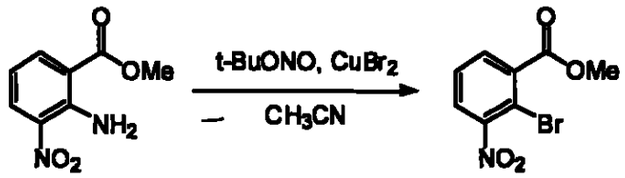


a'

(c) Intermedio a' - 2-Amino-3-ácido nitro-benzoico éster metílico:

Se convirtió 2-Amino-3-ácido nitro-benzoico (6.30 g, 34.6 mmol) al correspondiente cloruro ácido por medio de reflujo en cloruro de tionilo. Luego de extraer el exceso de cloruro de tionilo y secarse al vacío, el cloruro ácido crudo se suspendió en 100 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de

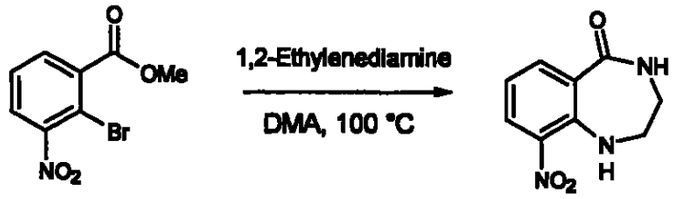
20 mL de MeOH en 20 mL de CH_2Cl_2 por medio de un embudo de adición. Se dejó agitar la solución toda la noche mientras elevaba su temperatura a rt. Se concentró entonces la solución y purificó por cromatografía de columna para rendir 5.40 g (78%) de producto como un sólido de color amarillo. (Un método alternativo incluye la esterificación Fisher, El ácido se puede disolver un una cantidad apropiada de MeOH, enfriado a 0°C y saturado con gas HCl. La reacción entonces se calienta a reflujo hasta que se forma el éster.)



a' b'

(d) Intermedio b' - 2-Bromo-3-ácido nitro-benzoico éster metílico:

Se disolvió 2-amino3-ácido nitro-benzoico éster metílico (5.00g, 25.5 mmol) y bromuro de cobre(II) (6.80 g, 30.5 mmol) en 125 mL de acetonitrila a 0°C. A esta solución se añadió 4.5 mL *tert*-butil nitrito (37.8 mmol). Después de agitarse toda la noche y calentarse a 23 °C, se le añadió a 200 mL 10% HCl y se le extrajo 4 veces con Et_2O. Los estratos orgánicos combinados se lavaron con HCl al 10%, agua y salmuera saturada y se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron *in vacuo* para rendir 6.00 g (90%) de producto como un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional: IR (KBr) 1736, 1529, 1429, 1363, 1292, 1275, 1211, 1138, 1035, 976, 885, 814, 767, 733, 706cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3H), 7.53 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.7 Hz). Analizado ($C_8H_6BrNO_4$) C, H, N.



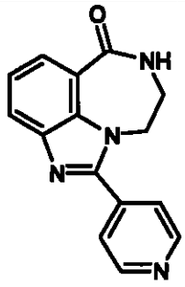
b' f

(e) 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona (Intermedio f):

Se disolvió 2-Bromo-3-ácido nitro-benzoico éster metílico (0.50 g, 1.92 mmol) y 1,2-etilendiamina (250 µL, 3.74 mmol) en 5 mL de DMA. Se calentó la solución durante

la noche a 100°C. Luego se enfrió la solución a temperatura ambiente y se le vertió sobre 200 mL de 1M NaH_2PO_4, y se le colocó en una congeladora por 4 h. Se obtuvo por filtración un sólido color naranja-rojizo para rendir 256 mg (1.23 mmol, 64% concentración) de producto. El estrato todavía tenía el color y la presencia de producto se confirmó por HPCL. Se extrajo entonces esa solución con CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). Los estratos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron y purificaron por cromatografía de columna usando una gradiente de 2.5% a 5% MeOH/CH_2Cl_2 como eluente para rendir 125 mg adicionales (0.60 mmol, 31% concentración) de producto.

Ejemplo 3: 1-Piridina-4-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

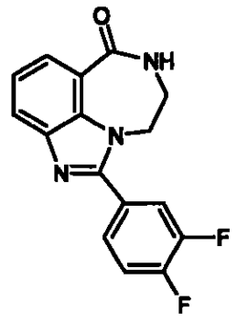


El intermedio diamina g (0.088 g, 0.50 mmol) arriba descrito se disolvió en piridina (5 mL). Se añadió cloruro-hidroclocloruro isonicotinoyl (0.093 g, 0.50 mmol) y la mezcla en reacción se agitó toda la noche a rt. Se quitó el disolvente *in vacuo*. Se añadió tolueno al residuo y se concentró al vacío; esto se repitió para quitar toda la piridina. Se disolvió el residuo en $CHCl_3$/iPrOH de 4:1 y se lavó con 0.5N Na_2CO_3. La fase acuosa se separó y reextrajo tres veces con $CHCl_3$/iPrOH de 4:1, y los estratos orgánicos se combinaron, secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron al vacío. El residuo se expuso a cromatografía por gel de sílice (5-10% MeOH/EtOAc) para rendir 0.055 g (42%) de un sólido color beige: mp = 269 °C (dec); R_f = 0.13 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1653, 1609, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.51-4.52 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.79-8.80 (m, 2H). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.2022 (M^+), encontrado 264.1008. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Los compuestos de los ejemplos 4-6, 8-11, 14 y 66-68 descritos más adelante fueron sintetizados del intermedio g y el cloruro ácido apropiado en forma análoga a la

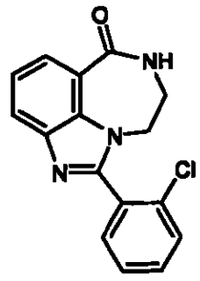
descrita en el Ejemplo 2 más arriba, para la preparación de 1-(4-fluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona. Los compuestos de los ejemplos 7, 12 y 15-17 se sintetizaron del intermedio g y el cloruro ácido apropiado en forma similar a la descrita más arriba para el Ejemplo 3 para la preparación de 1-piridina-4-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona.

Ejemplo 4: 1-(3,4-Difluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La reacción se realizó a temperatura ambiente (rt); el tiempo de reacción fue de 72 h para rendir un sólido blanco (55%): mp = 245-247°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1665, 1497 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.46-4.47 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), encontrado 299.0857. Analizado ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N

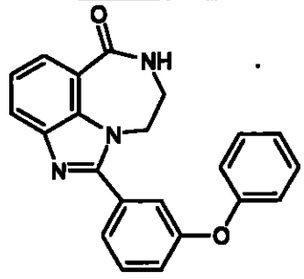
Ejemplo 5: 1-(2-Cloro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La temperatura de reacción se mantuvo a 75°C; el tiempo de reacción fue de 72 h para rendir un sólido blanco (50%): mp = 253-255°C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1665, 1468, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 5.5

Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0668 (M^+), encontrado 297.0677. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OCl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 6: 1-(3-Fenoxi-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



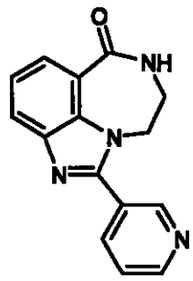
(a) 3-Cloruro de fenoxibenzoyl:

Este compuesto se preparó como se describe generalmente en la publicación de patentes (*Patent Publication*) No. GB 1052390. A 3-ácido-fenoxibenzoico (1.95 g, 9.10 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (45 mL) se le añadió cloruro de oxalil (0.89 mL, 10.01 mmol) seguido de una gota de DMF, La mezcla en reacción fue agitada toda la noche a rt y el disolvente extraído *in vacuo*. El residuo fue llevado en Et_2O, y el líquido cuidadosamente decantado y separado de todo posible sólido. Se evaporó el Et_2O, y el resultante producto en crudo se purificó por destilación por trayecto corto al vacío (bp = 139 °C/3mm Hg) para obtener 1.12 g (53%) de un líquido incoloro: IR (*neat*) 1755, 1584 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.02-7.05 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.70-7.71 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H).

(b) Título del compuesto:

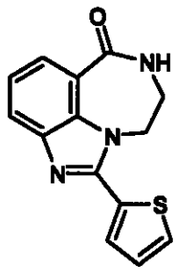
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (49%): mp = 216-219°C; R_f = 0.29 (90% EtOAc/hexanos IR (KBr) 1661, 1456, 1219 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para N_3O_2 355.1321 (M^+), encontrado 308. Analizado ($C_{22}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 7: 1-Piridina-3-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



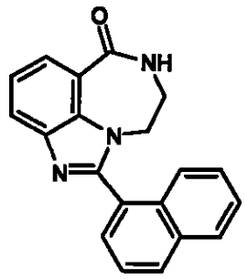
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (67%): mp = 250°C (dec); R_f = 0.16 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1663, 1385, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.56 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 8.1, 5.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.28 (dt, 1H, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 8.75 (dd, 1H, J = 4.9, 1.3 Hz), 9.05 (d, 1H, J = 1.9 Hz). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), encontrado 264.1013. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.4H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 8: 1-Tiofan-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



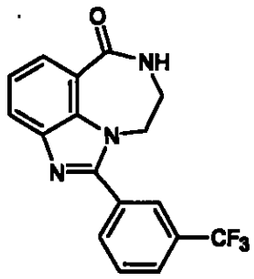
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (63%): mp = 247-250°C; R_f = 0.21(5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1474, 737 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.59-3.60 (m, 2H), 4.56-4.57 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H, J = 5.0, 3.8 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3OS$ 269.0622 (M^+), encontrado 269.0627. Analizado ($C_{14}H_{11}N_3OS$) C, H, N.

Ejemplo 9: 1-Naftaleno-1-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



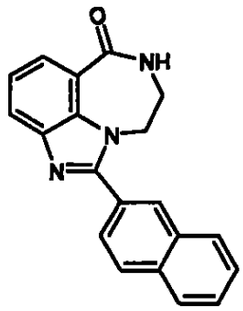
La reacción se realizó a 70°C; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (53%): mp = 223-225°C (dec); R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.11-4.12 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H, J = 7.1, 1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.96 (dt, 2H, J = 7.7, 1.0 Hz), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.40 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), encontrado 313.1204. Analizado ($C_{20}H_{15}N_3O$) C, H, N. =

Ejemplo 10: 1-(3-Trifluorometil-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



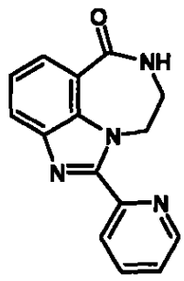
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color gris claro (53%): mp = 250-252°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1669, 1393, 1325 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.0, 1.1 Hz), 7.94-7.95 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.47 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_3OF_3$ 331.0932 (M^+), encontrado 331.0944. Analizado ($C_{17}H_{12}N_3OF_3$) C, H, N.

Ejemplo 11: 1-Naftaleno-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



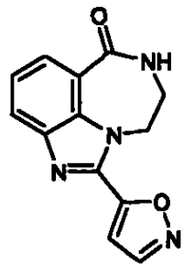
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener on sólido blanco (32%): mp = 259-261 °C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1466, 1395, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.57 (m, 2H), 4.57-4.59 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.49 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), encontrado 313.1221. Analizado ($C_{20}H_{15}N_3O$•0.15H_2O) C, H, N.

Ejemplo 12: 1-Piridina-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



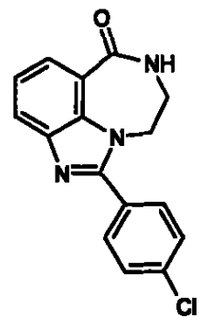
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener on sólido color beige (52%): mp = 249-250°C; R_f = 0.26 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1605, 1443 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57-3.62 (m, 2H), 4.60-5.20 (br, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J = 7.7, 4.9, 1.2 Hz), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.03 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.45 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 8.75-8.77 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), encontrado 264.1001. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 13: 1-Isoxazol-5-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



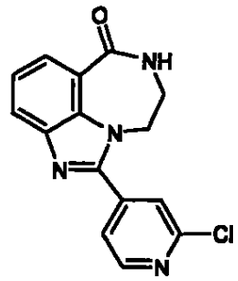
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (21%): mp = 226°C (dec); R_f = 0.08 (5%MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1466, 1379 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.61-3.66 (m, 2H), 4.65-4.67 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.98-7.80 (m, 1H), 8.50 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz). HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_4O_2$ 254.0804 (M^+), encontrado 254.0798. Analizado ($C_{13}H_{10}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 14: 1-(4-Cloro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



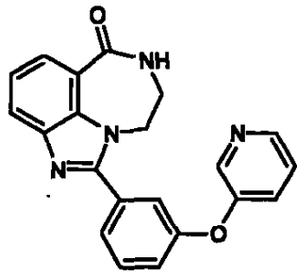
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (47%): mp = 272-274°C; R_f = 0.26 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1663, 1597, 1464, 1408 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 4H), 8.44-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0669 (M^+), encontrado 297.0667. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OCl$) C, H, N.

Ejemplo 15: 1-(2-Cloropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido amarillo(47%): mp = 265°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1607, 1464, 1399 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.39 (m, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 4H), 8.50 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 5.2 Hz). HRMS calculado para $C_{15}H_{11}N_4OCl$ 298.0621 (M^+), encontrado 298.0617. Analizado ($C_{15}H_{11}N_4OCl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 16: 1-[3-(Piridin-3-iloxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) 3-(Piridin-3-iloxi)-ácido benzoico –sal hidroclorata:

Una solución de metil 3-(piridin-3-iloxi)benzoato (Butler et al., *J. Med. Chem.* 24, 346 (1981), 0.229 g, 1.0 mmol) en 6N HCl (2 mL) fue reflujada por 18 horas. La solución fue concentrada bajo alto vacío y secada a 60 °C bajo vacío produciendo 0.244 g (97%) de un sólido tostado: mp = 208-210 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.46 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H, J = 5.1, 0.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 9.30-11.90 (br, 2H). Analizado. ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

(b) 3-(Piridin-3-iloxi)-benzol cloruro:

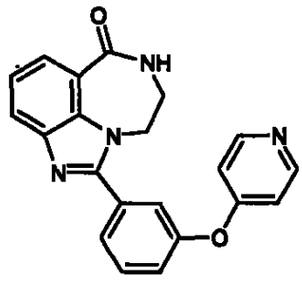
Este ácido de cloruro fue preparado partiendo de la sal HCl de 3-(piridin-3-iloxi)-benzoico como detallado arriba para 3-fenoxibenzoil cloruro, con la excepción de que el producto no fue purificado (99%, sólido blanco): IR (KBr) 1751 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.49 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H).

(c) El compuesto titular:

La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido blanco (55%): mp = 223-225°C; R_f = 0.18 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1665, 1571, 1460 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.44-7.68 (m, 5H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.41-

8.48 (m, 3H). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), encontrado 356.1263. Analizado. ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 17: 1-[3-(Piridin-4-iloxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) Metil 3-(piridin-4-iloxi)benzoato (Butler et al., *J. Med. Chem.* 14, 575 (1971):

Una solución de 4-[3-(trifluorometilo)fenoxi]piridina[1] (1.89 g, 7.9 mmol) en H_2SO_4 (5.4 mL) concentrado fue calentada a 120°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y fue vertida cuidadosamente en MeOH (200 mL). Esta solución fue reflujada por 2 horas La solución luego fue concentrada bajo vacío a mitad del volumen original y fue diluida con 350 mL de Et_2O. Un exceso grande de $NaHCO_3$ sólido fue agregado en porciones agitándolo, seguido por Na_2CO_3 sólido. Esta suspensión fue agitada por varias horas hasta que el pH dejó de ser ácido. Las sales fueron filtradas con la ayuda de Celite y la solución fue concentrada. El residuo túrbido fue recogido con CH_2Cl_2, secado (Na_2SO_4), filtrado re concentrado para producir 1.62 (89%) de un producto puro en forma de un aceite marrón claro: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.64 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz).

(b) 3-(Piridin-4-iloxi)-ácido benzoico –sal hidroclorata:

Una solución de metil 3-(piridin-4-iloxi)benzoato (0.229 g, 1.0 mmol) en 6N HCl (2 mL) fue reflujada por 18 horas. La solución fue concentrada bajo alto vacío y secada a 60 °C bajo vacío produciendo 0.25 g (99%) de un sólido blanco: mp = 230-233 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.48 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.80 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 12.8-14.1 (br, 2H). Analizado ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

(c) 3-(Piridin-4-iloxi)-benzoil cloruro:

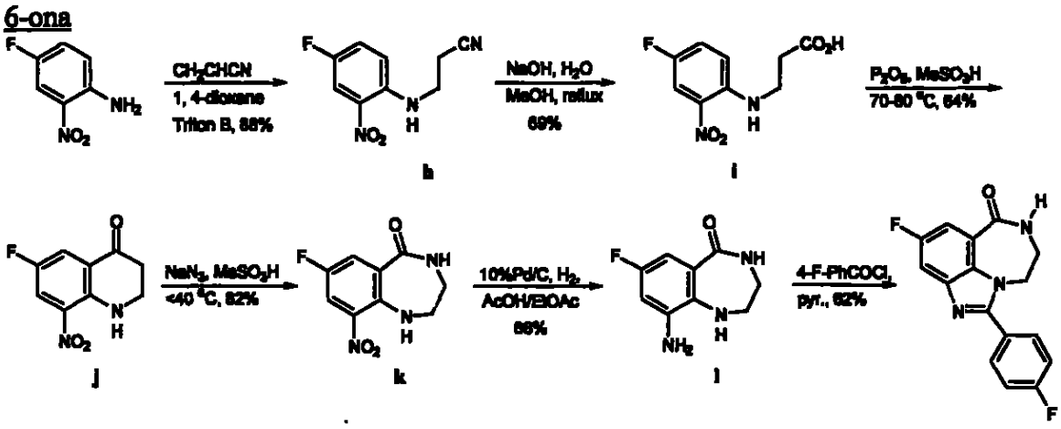
Este ácido de cloruro fue preparado partiendo una sal HCl de 3-(piridin-4-iloxi)-benzoico como detallado arriba para 3-fenoxibenzoil cloruro, con la excepción de que el producto no fue purificado (99%, sólido blanco): IR (KBr) 1736, 1709, 1501 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 2H).

(d) El compuesto titular:

La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido blanco (52%): mp = 245-247°C; R_f = 0.24 (15% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1576, 1264 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz).

HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), encontrado 356.1264. Analizado. ($C_{21}H_{16}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 18: 4-Fluoro-1-(4-fluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) Intermedio **h** - 3-(4-Fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo:

Utilizando el proceso descrito para preparar el intermedio **a**, 3-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo fue preparado en un rendimiento de 88% de 4-fluoro-2-nitroanilina (3.17 g, 19.68 mmol), acrilonitrilo (1.57 mL, 23.61 mmol), y Triton B (0.2 mL) en forma de un sólido cristalino marrón: mp = 140-142°C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 3380, 3117, 2955, 2251, 1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.73-2.76 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, J = 8.9, 3.0 Hz), 8.05 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_8N_3O_2F$) C, H, N.

(b) Intermedio **i** - 3-(4-Fluoro-2-nitrofenilamino)-ácido propiónico:

El compuesto deseado fue preparado por el siguiente proceso para producir el intermedio **b** utilizando el intermedio **h**, 3-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo, produciendo 0.94 g (69%) de un sólido naranja-marrón: mp = 154-155 °C; IR (KBr) 3391, 1721, 1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76-2.79 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 8.07 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_9N_2O_4$) C, H, N.

(c) Intermedio **j** - 6-Fluoro-8-nitro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:

El intermedio **i** (0.65 g, 2.84 mmol) fue agregado a un matraz con el reactivo de Eaton agitado (P_2O_5, 7.5 wt % en ácido metanosulfónico) (11 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 3.5 horas, luego fue enfriada a temperatura ambiental, después de lo cual, se agregó el hielo al matraz. La mezcla de reacción luego fue vertida en agua y el producto sólido fue filtrado y lavado con más agua. El producto se purificó mediante cromatografía flash de gel sílice (5-10% EtOAc/hexanos) para producir 0.38 g (64%) de un sólido anaranjado: mp = 155-157°C; R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 3389, 3057, 1692, 1514 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.82 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.76-3.81 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, J = 7.6, 3.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 8.3, 3.2 Hz), 8.15 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_7N_2O_3$) C, H, N.

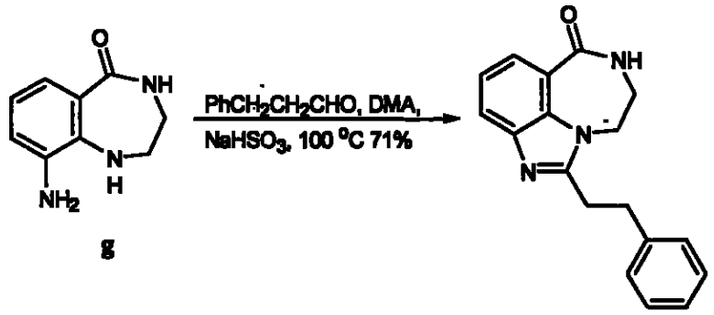
(d) Intermedio k – 7-Fluoro-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

El producto deseado fue preparado por el siguiente procedimiento para sintetizar el intermedio f, utilizando el intermedio j, 6-fluoro-8-nitro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona, produciendo 0.33 g (82%) de un sólido rojo-marrón: mp = 215-217°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1514, 1258, 1161 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.36 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, J = 9.5, 3.4 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 8.4, 3.4 Hz), 8.52-8.56 (m, 2H). Analizado. ($C_9H_8N_3O_3F$) C, H, N.

(e) El compuesto titular:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación del intermedio g (Ejemplo 2), se preparó el intermedio l en un rendimiento de 68% del intermedio k. Luego, el compuesto titular fue preparado partiendo del intermedio l y 4-fluorobenzoil cloruro utilizando el procedimiento detallado para el Ejemplo 2 el cual produjo 0.096 g (62%) de un sólido blanco: mp = 284-287°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1603, 1485 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.57 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J = 10.6, 2.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 9.0, 2.6 Hz), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), encontrado 299.0858. Analizado. ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N.

Ejemplo 19: 1-Feniletil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

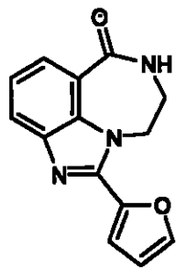


g

El compuesto titular fue preparado utilizando un procedimiento general descrito anteriormente (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36). La diamina intermedia g (0.048 g, 0.27 mmol) fue disuelta en dimetilacetamida (DMA) (1.50 mL). El hidrocinnamaldehído (90%, 0.039 mL, 0.27 mmol) fue agregado a la solución DMA seguido por el bisulfito sódico (0.042 g, 0.40 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue disuelto en EtOAc/H_2O. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante por cromatografía flash de gel sílice (0-1%MeOH/EtOAc) para producir 0.055 g (71%) de un sólido blanco: mp = 225-226 °C; R_f = 0.26 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1603, 1505, 1468 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.07-3.18 (m, 4H), 3.48-3.49 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 5H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.31 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_3O$ 291.1372 (M^+), encontrado 291.1368. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_3O$•0.10H_2O) C, H, N.

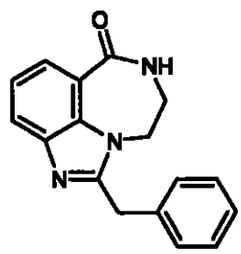
Los compuestos en los Ejemplos 20-24, 30, 55-57, 61-65, 68, 73-74 y 78-80 fueron sintetizados partiendo del intermedio g y del aldehído apropiado en la manera descrita arriba en el Ejemplo 4 para la preparación de 1-feniletil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona.

Ejemplo 20: 1-Furan-2-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



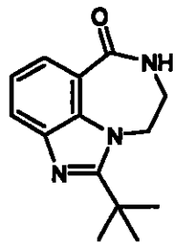
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 74% en forma de un sólido blanco: mp = 278-279°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1655, 1464, 1437, 746 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.63 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, *J* = 3.5, 1.7 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 3.5, 0.6 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J* = 1.7, 0.6 Hz), 8.45 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253.0851 (M^+), encontrado 253.0852. Analizado ($C_{14}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 21: 1-Bencil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



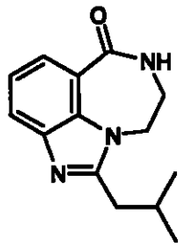
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 47% en forma de un sólido blanco: mp = 226-228°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1468, 1316 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.65-3.67 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 6H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O$ 277.1215 (M^+), encontrado 277.1203. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 22: 1-tert-Butil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



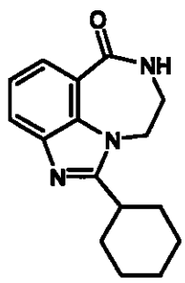
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 36% en forma de un sólido blanco: mp = 246-248°C; R_f = 0.13 (EtOAc); IR (KBr) 1634, 1464, 1360 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 3.57-3.59 (m, 2H), 4.35-4.70 (br, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), encontrado 243.1371. Analizado ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 23: 1-Isobutil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



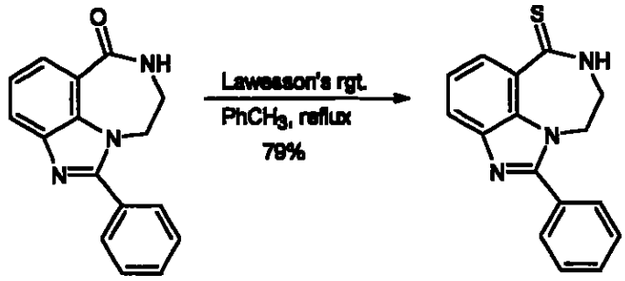
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 51% en forma de un sólido blanco: mp = 211-212°C; R_f = 0.19 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1474, 1404 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.73 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.33 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), encontrado 243.1382. Analizado ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N

Ejemplo 24: 1-Ciclohexil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



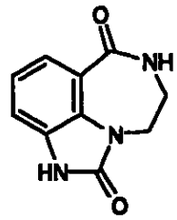
El compuesto principal fue aislado en un rendimiento de 63% en forma de un sólido blancuzco: mp = 265-266°C; R_f = 0.30 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1462, 756 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.22-1.96 (m, 10H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.32 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{19}N_3O$ 269.1528 (M^+), encontrado 269.1531. Analizado ($C_{16}H_{19}N_3O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 25: 1-Fenil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-tiono



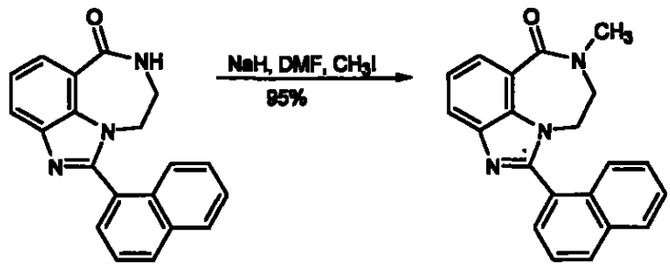
1-Fenil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (Ejemplo 1, 0.068 g, 0.26 mmol) fue suspendido en tolueno (3 mL) y fue agregado el reactivo de Lawesson (0.054 g, 0.13 mmol). La mezcla de reacción fue reflujada por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el producto bruto fue sometido a cromatografía flash de gel sílice (20-50% EtOAc/hexanos) produciendo 0.057 g (79%) de un sólido amarillo: mp = 224°C (dec); R_f = 0.21 (50% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1508, 1476, 1381, 1273 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.65-3.72 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.31-8.32 (m, 1H), 10.84 (t, 1H, J = 5.9 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}N_3S$ 279.0830 (M^+), encontrado 279.0835. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3S \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 26: 8,9-Dihidro-2*H*, 7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1,6-diona



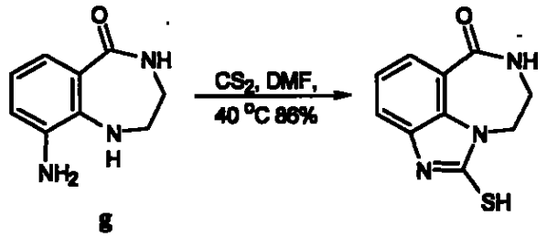
La diamina intermedia g (0.052 g, 0.29 mmol) fue disuelta en DMF (3 mL) y fue agregado 1,1'-carbonildimidazola (0.058 g, 0.36 mmol). La mezcla de reacción agitada fue calentada a 100°C por 24 horas. Unos 0.048 g adicionales de carbonildiimidazola fueron agregados siempre calentándolo por otras 24 horas. El DMF fue removido *in vacuo* y el residuo fue triturado y disuelto en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con 10 mL de 10% de HCl acuosa y separada. La fase acuosa fue extraída cuatro veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y filtrados y el solvente fue removido. El producto fue purificado a través de cromatografía flash de gel sílice (1% MeOH/EtOAc) produciendo 0.014 g (24%) de un sólido blanco: mp = 308-309°C (dec); R_f = 0.42 (20% MeOH/EtOAc); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.44-3.49 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.29 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 11.12 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3O_2$ 203.0695 (M^+), encontrado 203.0697. Analizado ($C_{10}H_9N_3O_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 27: 7-Metil-1-naftalen-1-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0.005g, 0.13 mmol), lavado con hexanos para sacar el aceite mineral, fue suspendido en DMF (1 mL). 1-Naftalen-1-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 9, 0.035 g, 0.11 mmol) fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada por 15 minutos hasta que se termine la evolución de gas. El yodometano (0.008 mL, 0.13 mmol) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice (50% EtOAc/hexanos) produciendo 0.035 g (95%) de un sólido blanco: mp = 126°C (dec); R_f = 0.30 (90% EtOAc/hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.14 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{17}N_3O$ (M-H) 326.1293, encontrado 326.1303. Analizado ($C_{21}H_{17}N_3O \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

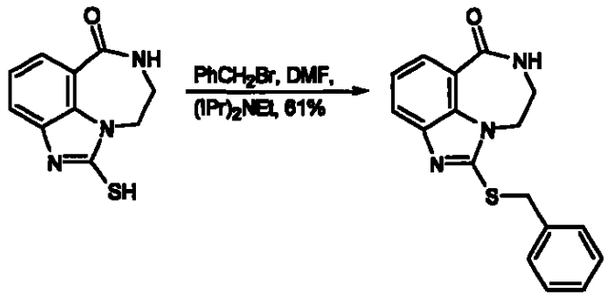
Ejemplo 28: 1-Mercapto-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



g

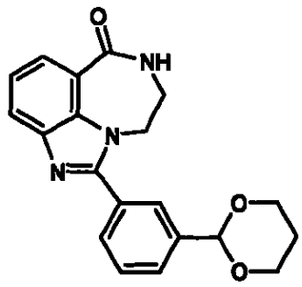
La diamina intermedia g (0.024 g, 0.13 mmol) fue disuelta en DMF (0.5 mL). El disulfuro de carbono (1.0 mL) fue agregado y la reacción fue calentada a 40°C por 3.5 horas. Los solventes fueron removidos *in vacuo* para producir el compuesto titular (0.025 g, 86%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.80-4.80 (br, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 13.08 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3OS$ 219.0466 (M^+), encontrado 219.0469.

Ejemplo 29: 1-Bencilsulfanil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



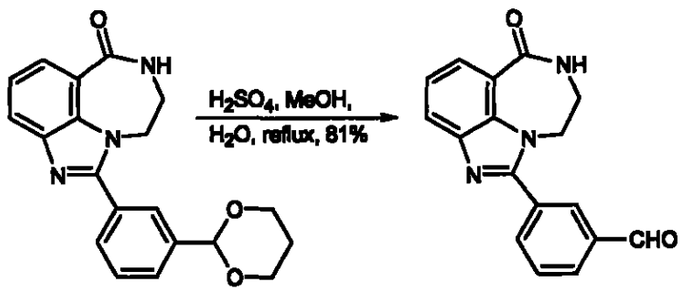
Al 1-mercapto-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (0.026 g, 0.12 mmol, del Ejemplo 28 sin purificar aún más) suspendido en DMF (1.0 mL) fue agregado diisopropiletilamina (0.022 mL, 0.13 mmol) seguido por gotas de bromuro de bencilo (0.014 mL, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se hizo gradualmente homogénea mientras fue agitada en continuación a temperatura ambiental durante la noche. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo purificado por medio de cromatografía flash de gel sílice (50-60% EtOAc/hexanos) produciendo 0.023 g (61%) de un sólido blanco: mp = 189-191°C; R_f = 0.23 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1651, 1462, 1445, 1356 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.14-4.15 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 8.36 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3OS$ 309.0936 (M^+), encontrado 309.0933. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3OS \cdot 0.3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 30: 1-(3-[1,3]-Dioxan-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

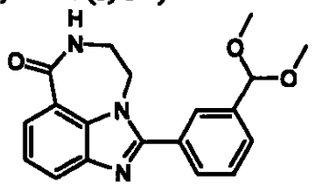


El compuesto titular fue preparado partiendo de 2-(3-formilfenil)-1,3-dioxano (Ackerley et al., *J. Med. Chem* (1995), 38:1608) para producir 0.20 g (52%) de un sólido gris claro mp = 247°C (dec); R_f = 0.22 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32-1.50 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.97 (ddd, 2H, J = 12.1, 12.1, 2.1 Hz), 4.17 (dd, 2H, J = 11.0, 5.1 Hz), 4.43-4.45 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). Analizado ($C_{20}H_{19}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 31: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído

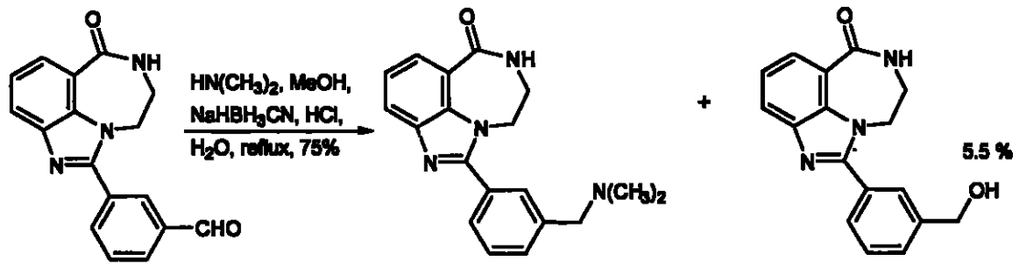


El dioxolano del Ejemplo 30 (1.96 g, 5.84 mmol) fue diluido en MeOH (58 mL) y agua (58 mL). El ácido sulfúrico concentrado (1 mL) fue agregado y la mezcla de reacción fue reflujada por 5 horas. Esta reacción fue enfriada a temperatura ambiental y MeOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con $NaHCO_3$ saturado en acuosa después de lo cual el producto de la solución produjo una goma. La solución acuosa fue decantada y el residuo triturado con agua. El agua fue decantada y el residuo fue triturado con $CHCl_3$. El solvente fue removido *in vacuo*, después de lo cual el producto se solidificó. Los sólidos fueron triturados con EtOAc, filtrados y lavados con EtOAc, y secados durante la noche produciendo 1.23 g de un sólido blanco cristalino. Una cantidad adicional de 0.14 g del producto salió de las fases acuosas cristalizado al quedarse durante la noche y fue aislado para producir un rendimiento total de 81% de aldehído: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.49-4.51 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.82 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 10.14 (s, 1H).



1-(3-Dimetoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (31a) fue aislado durante cromatografía flash en columna de gel sílice como un producto secundario en forma de un sólido blanco: mp = 182-185 °C; R_f = 0.15 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 2361, 1653, 1458, 1091, 1046 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.31 (s, 6H), 3.52-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 4H), 8.43-8.45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O_3$ 337.1426 (M^+), encontrado 337.1415. Analizado ($C_{19}H_{19}N_3O_3$) C, H, N, O.

Ejemplo 32: 1-(3-Dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

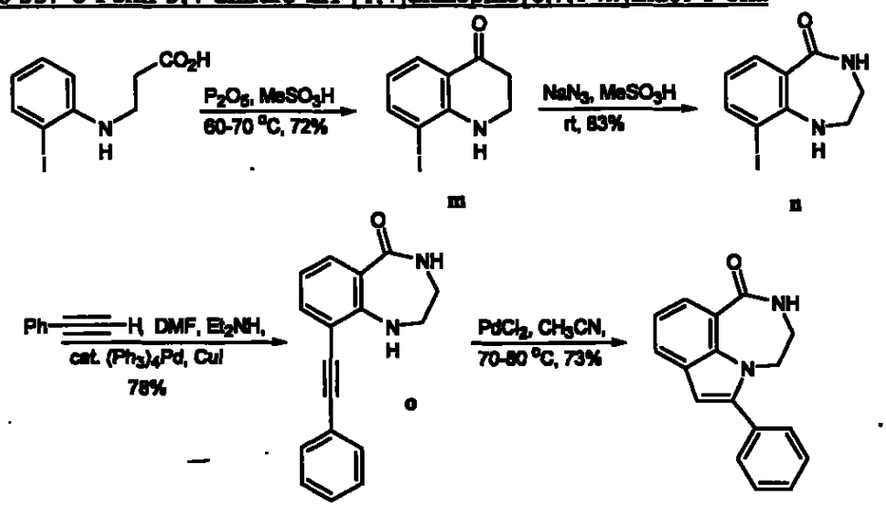


32 **32a**

3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído (del Ejemplo 31 sin purificar aún más, 0.24 g, 0.84 mmol) fue suspendido en MeOH (40 mL). La dimetilamina (2M in MeOH, 3.60 mL, 7.2 mmol) fue agregada después de la cual el material de inicio se disolvió. A esta solución fue agregada una solución de $NaBH_3CN$ (0.061 g, 0.92 mmol) y $ZnCl_2$ (0.063 g, 0.46 mmol) en MeOH (10 mL). El pH de la mezcla de reacción fue regulado a 6 con 2M HCl/MeOH (2.5 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiental por 3 horas. El HC1 concentrado (0.25 mL) fue agregado y el MeOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con H_2O y el pH regulado a 10-11 con 10% NaOH. El producto fue extraído 3 veces con $CHCl_3$. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con H_2O y salmuera, secadas ($MgSO_4$) y luego concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado con la cromatografía en columna (5% MeOH/$CHCl_3$) hasta que el primer producto, el producto secundario de alcohol bencílico, sea eluido. El producto luego fue eluido con 5% de amoníaco metanólico /$CHCl_3$ produciendo 0.20 g (75%) del compuesto **32** en forma de un sólido blanco: mp = 192-194 °C (dec); R_f = 0.10 (7% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1651, 1464 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{21}N_4O$ 321.1715 (M^+H), encontrado 321.1703. Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

1-(3-Hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (**32a**) fue aislado en forma de un producto secundario para producir un sólido blanco (0.013 g, 5.5%): mp = 275-278 °C; R_f = 0.26 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1649, 1599, 1466, 1053 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.53 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.61 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.32-5.36 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), encontrado 293.1168. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 33: 6-Fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



(a) Intermedio **m** - 8-yodo-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:

Una mezcla de 3-(2-yodofenilamino)-ácido propiónico (0.103 g, 0.354 mmol), preparado de la condensación de β-propiolactona y 2-yodoanilina según el procedimiento de Bradley et al. (*JCS PI*, 2019 (1972)), en el reactivo de Eaton (2 mL) fue calentada entre 60 - 70°C por 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiental, fue agregada agua helada. La solución fue llevada al nivel básico (pH 12) con 50 wt.% NaOH y extraída con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhidro y concentrados produciendo 0.070 g (72%) del producto, el cual fue utilizado en el próximo paso sin ser purificado aún más: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.86 (bs, 1H), 6.50 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

(b) Intermedio **n** - 9-Yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

A una solución de cetona intermedio **m** (3.47 g, 12.7 mmol) en CH_3SO_3H (50 mL) mantenida a temperatura ambiental le fue cuidadosa y lentamente agregado NaN_3 (1.074 g, 16.5 mmol) en porciones. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 30 minutos. Una vez completada la reacción (tal como indicado en TLC), fue agregada el agua helada y la mezcla fue llevada a nivel básico (pH 13) utilizando 50 wt.% de solución de NaOH, con el cual el producto (3.05 g, 83%) precipitó. Los sólidos fueron filtrados, lavados con agua y secados: mp = 182-184°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.25-3.27 (m, 2H), 3.48 (bs, 2H), 5.43 (bs, 1H), 6.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (bs, 1H). LRMS (M^+) 288.

(c) Intermedio **o** - 9-Feniletinil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

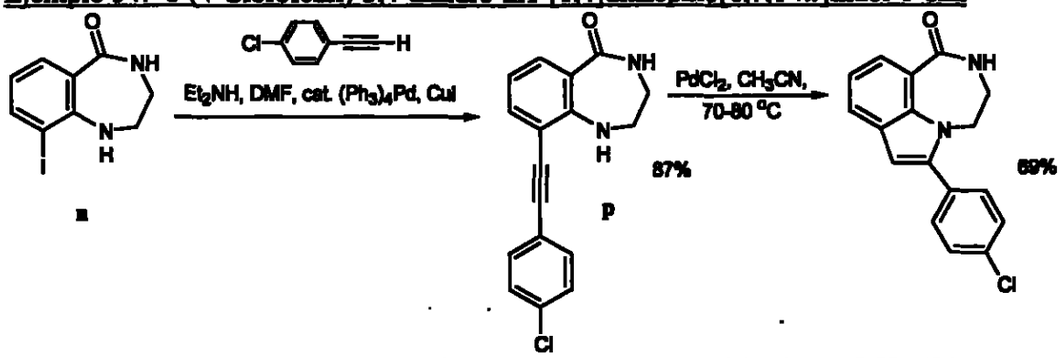
Una mezcla de yoduro intermedio **n** (0.144 g, 0.5 mmol), fenilacetilina (0.055 mL, 0.5 mmol), tetrakistrifenilfosfina de paladio (0) (6 mg, 0.005 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol), dietilamina (4 mL) y DMF (2 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 2 horas. El solvente fue evaporado hasta secarse y el residuo fue mezclado con agua y extraído con EtOAc. El extracto orgánico fue secado en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y concentrado. La mezcla bruta se purificó mediante la cromatografía flash de gel sílice eluida con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.102 g (78%) del producto deseado: IR (KBr) 3400, 3190, 3051, 1641, 1589, 1518, 1446, 1250, 756,

690 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 6.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 262.

(d) El compuesto titular:

A una solución transparente de acetilina intermedio **o** (0.08 g, 0.305 mmol) en CH_3CN (10 mL) se le agregó $PdCl_2$ (0.003 g, 0.0153 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a una temperatura entre 70-80°C por 3.5 horas. Una vez terminada la reacción (tal como indicado en TLC), el solvente fue evaporado hasta secarse. La mezcla bruta fue purificada por cromatografía flash de gel sílice eluida con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.058 g (73%) del producto deseado: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.51 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_2O$ 262.1106 (M^+), encontrado 262.1109. Analizado ($C_{17}H_{14}N_2O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 34: 6-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



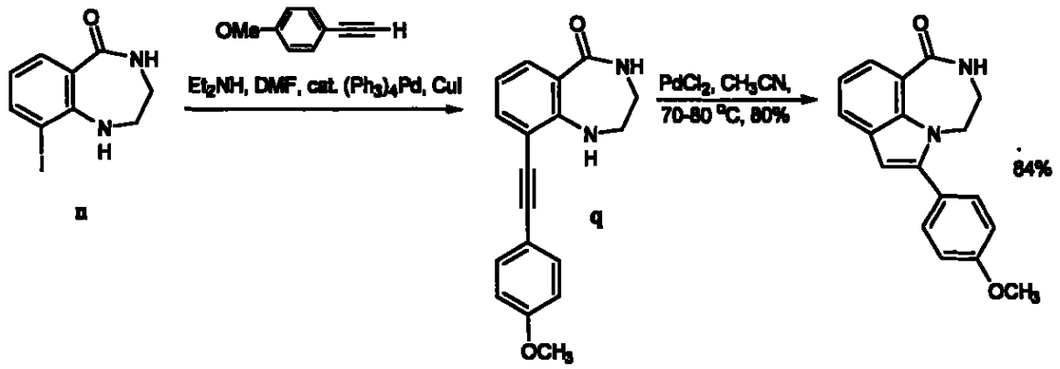
(a) Intermedio **p** - 9-(4-Clorofeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación del intermedio **o**, fueron utilizados 1-cloro-4-etinilbenceno y el intermedio **n**, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio **p** (87%) en forma de un sólido amarillo: mp 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.31 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 296 (M^+).

(b) 6-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio **p** en un rendimiento de 69% en forma de un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47-3.50 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 4.5 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_2OCl$ (M^+) 296.0716, encontrado 296.0715. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OCl$) C, H, N.

Ejemplo 35: 6-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



n q

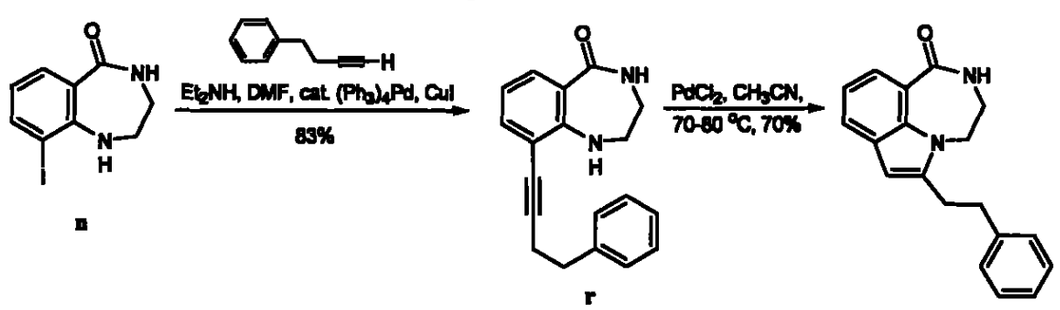
(a) Intermedio q - 9-(4-Metoxifeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento detallado para la preparación del intermedio o, 1-metoxi-4-etinilbenceno y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona fueron utilizados para sintetizar el intermedio q en un rendimiento de 80% en forma de un sólido amarillo: mp 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.20 (br s, 1H), 6.60 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.11 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 292 (M^+).

(b) 6-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio q en un rendimiento de 84% en forma de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+) 292.1212, encontrado 292.1218. Analizado ($C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 36: 6-Fenetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



n r

(a) Intermedio r - 9-(4-Fenilbutinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

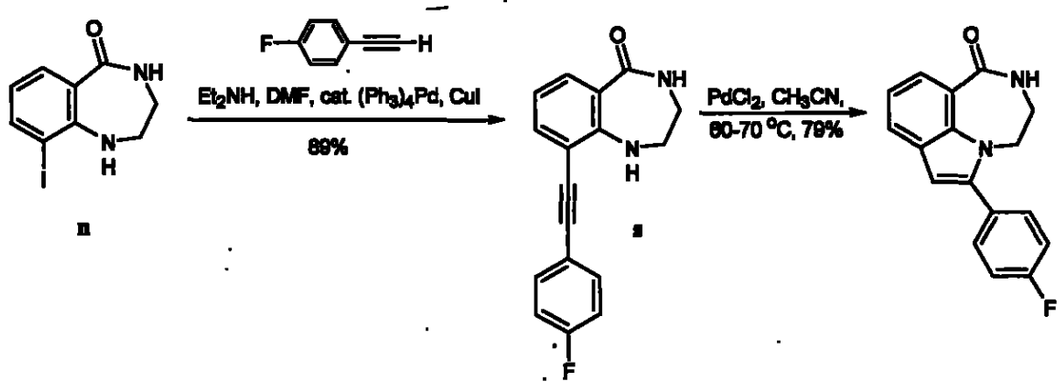
Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, 4-fenil-1-butino y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona

fueron utilizados para sintetizar el intermedio r el cual fue obtenido en un rendimiento de 83% en forma de un sólido marrón pálido: mp = 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.76-2.81 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 5.70 (bs, 1H), 6.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.23 (d, 1H, I = 6.0 Hz), 7.31-7.35 (m, 5H), 7.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.07 (t, 1H, J = 6.0 Hz); LRMS (M^+) 290.

(b) 6-Fenetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio r y obtenido en un rendimiento de 70% en forma de un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.96-3.06 (m, 4H), 3.49-3.50 (m, 2H), 4.21 (bs, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, J = 6.0 HZ), 7.74 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_2O$ (M^+) 290.1419, encontrado 290.1421. Analizado ($C_{19}H_{18}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo 37: 6-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



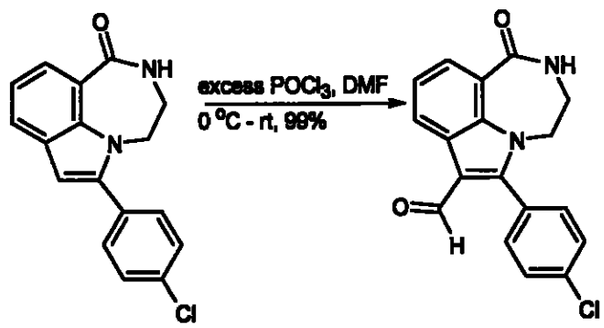
(a) Intermedio s - 9-(4-Fluorofeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, fueron utilizados 1-fluoro-4-etinilbenceno y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio s, el cual fue obtenido en un rendimiento de 89% en forma de un sólido amarillo: mp = 160-162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 280. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

(b) El compuesto titular:

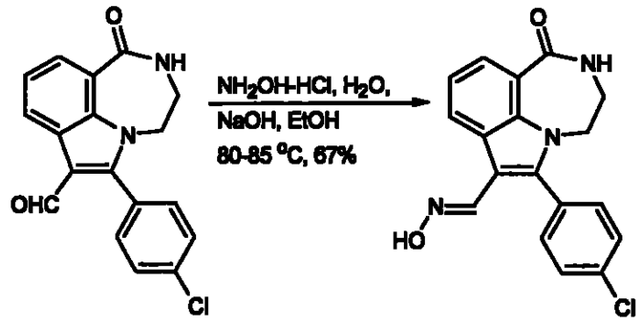
Utilizando un procedimiento similar a lo descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio s en un rendimiento de 79% en forma de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_2OF$ (M^+) 280.1012, encontrado 280.1002. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OF$) C, H, N.

Ejemplo 38: 6-(4-Cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído



El $POCl_3$ (0.3 mL, 3.19 mmol) fue agregado lentamente al DMF (3 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada por 15 minutos y luego fue tratada con una solución de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33, 0.070 g, 0.236 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental y agitada por 4 horas. Después de remover todo el solvente, el residuo fue recogido en H_2O, llevado a nivel básico (pH 12-14) utilizando 50% NaOH acuosa, con el cual el producto precipitó. El producto fue filtrado, lavado con agua varias veces y secado para producir 0.077 g (99%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.41-3.52 (m, 2H), 4.20-4.22 (m, 2H), 7.43 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.65 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_2O_2Cl$ (M^+) 324.0665, encontrado 324.0668. Analizado ($C_{18}H_{13}N_2O_2Cl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

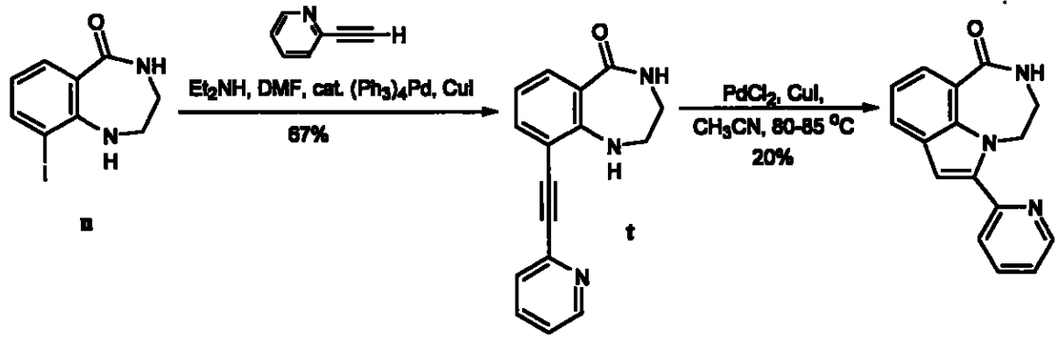
Ejemplo 39: 6-(4-Cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído oxima



$NH_2OH{\cdot}HCl$ (0.027 g, 0.385 mmol) y NaOH (0.016 g, 0.385 mmol) fueron agregados a una suspensión de aldehído 6-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído (Ejemplo 38, 0.050 g, 0.154 mmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (0.5 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 3 horas, enfriada a temperatura ambiental y evaporada hasta secarse. El residuo fue llevado en H_2O helada, el cual precipitó un sólido amarillo pálido. El sólido fue filtrado, lavado con H_2O y luego purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.035 g (67%) de oxima.: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.40 (bs, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0

Hz), 7.64 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.83 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ (M^+ + H) 340.0853, encontrado 340.0862. Analizado ($C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot 0.75\ CH_2Cl_2$) C, H, N.

Ejemplo 40: 6-Piridin-2-il-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



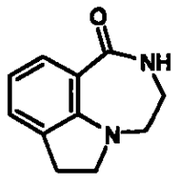
(a) Intermedio t - 9-Piridin-2-iletinil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, fueron utilizados 2-etinilpiridina y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio t en un rendimiento de 67% en forma de un sólido marrón: mp = 173-175°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.20-3.24 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 6.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 263.

(b) El compuesto titular:

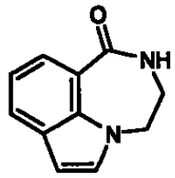
A una solución del acetilina intermedio t (0.050 g, 0.190 mmol) en DMF (6 mL) le fueron agregados CuI (0.003 g, 0.012 mmol) y $PdCl_2$ (0.005 g, 0.029 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 4 horas. Una vez completada la reacción (tal como indicado por TLC), el solvente fue removido bajo vacío y el residuo bruto fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.010 g (20%) del producto: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.38-3.55 (m, 2H), 4.64 (bs, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 4H), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 3.0 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}N_3O$ (M^+) 263.1059, encontrado 263.1062. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3O \cdot 0.8\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo de Comparación 41: 3,4,6,7-Tetrahidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



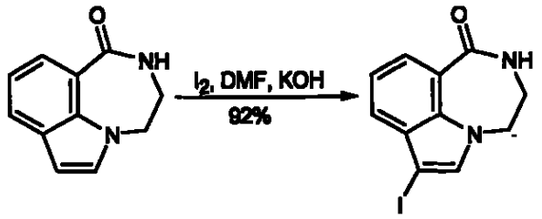
Este compuesto conocido fue preparado según la literatura sobre el procedimiento de Hester et al. y las referencias citadas en éste (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.92 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.47 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.49 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.49 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.86 (bs, 1H). HRMS calculado para $C_{11}H_{12}N_2O$ (M^+) 188.0950, encontrado 188.0957. Analizado ($C_{11}H_{12}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo de Comparación 42: 3,4-Dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



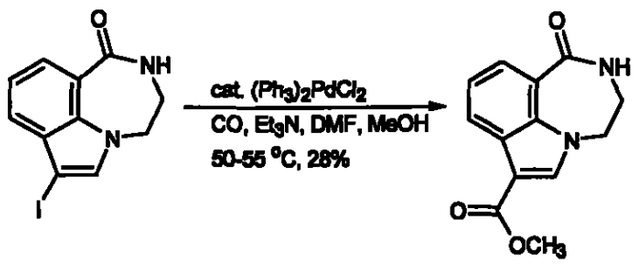
Este compuesto conocido fue preparado partiendo de 3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 41) según el procedimiento general de Hester et al. y las referencias en éste (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.56 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.11 (t, 1H J = 6.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.30 (bs, 1H). LRMS (M^+) 186. Analizado ($C_{11}H_{10}N_2O \cdot 0.05\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 43: 7-Yodo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



A una solución amarilla pálida de 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 42, 0.051 g, 0.274 mmol) en 5 mL DMF le fueron agregados KOH (0.058 g, 1.03 mmol) y yodo (0.139 g, 0.548 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche al cabo del cual el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue recogido en EtOAc y lavado con 0.1% aq bisulfito sódico, H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir 0.078 g (92%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56-3.59 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.3 Hz). HRMS calculado para $C_{11}H_9N_2OI$ (M^+) 311.9761, encontrado 311.9776. Analizado ($C_{11}H_9N_2OI$) C, H, N.

Ejemplo 44: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ácido carboxílico éster metílico



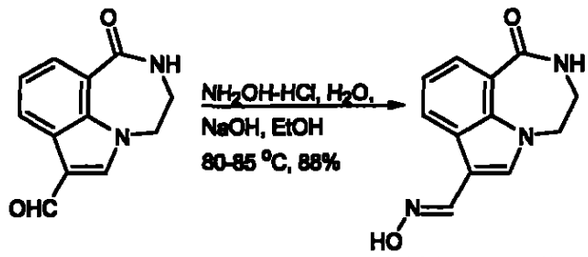
La trietilamina (0.11 mL, 0.747 mmol) fue agregada a la mezcla de 7-yodo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (del Ejemplo 43 sin purificar aún más, 0.074 g, 0.37 mmol) y cloruro de paladio bistrifenilfosfina (8.4 mg, 0.012 mmol) en 8 mL MeOH y 3 mL DMF a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 50-55°C por 18 horas bajo una atmósfera de CO. El solvente fue removido bajo vacío y el residuo fue recogido en EtOAc y lavado con agua. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir un sólido amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.025 g (28%) de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.34-3.60 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.46 (bs, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.40-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (M^+) 244.0848, encontrado 244.0850. Analizado ($C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 45: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído



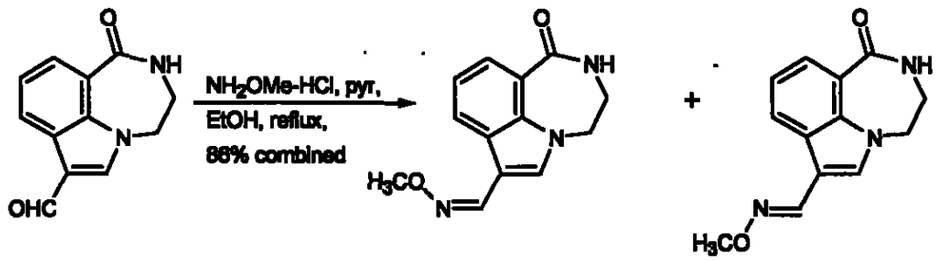
$POCl_3$ (16.37 g, 106.76 mmol) fue agregado lentamente a DMF (225 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada por 15 minutos y luego fue tratada con una solución de 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 42, 1.46 g, 7.85 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental y agitada por 17 horas. Después de remover todo el solvente, el residuo fue recogido en H_2O, llevado a nivel básico (pH 12-14) utilizando 50% NaOH acuoso y extraído con EtOAc varias veces. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir 1.6 g (95%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.61 (m, 2H), 4.48 (bs, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.43- 8.45 (m, 1H), 9.95 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (M^+) 214.0742, encontrado 214.0737. Analizado ($C_{12}H_{10}\ N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 46: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído oxima



A una solución de aldehído 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (del Ejemplo 45 sin más purificación, 0.050 g, 0.233 mmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (0.5 mL) le fueron agregados $NH_2OH{\cdot}HCl$ (0.041 g, 0.583 mmol) y NaOH (0.024 g, 0.583 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 2 días. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido blanco restante (0.047 g, 88%) fue lavado con agua y secado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (bs, 2H), 4.36 (bs, 2H), 7.23 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H), 10.66 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{11}N_3O_2$ (M^+) 229.0851, encontrado 229.0843. Analizado ($C_{12}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 47: (Z) y (E) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído *O*-metil-oxima



47a **47b**

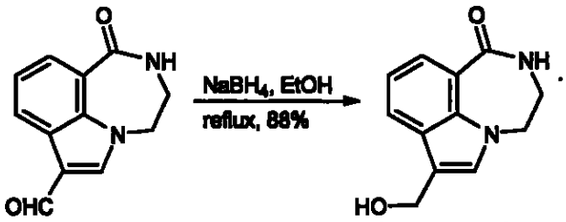
Una solución de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (Ejemplo 45, 0.050 g, 0.234 mmol) y $MeONH_2{\cdot}HCl$ (0.020 g, 0.242 mmol) en EtOH (5 mL) y piridina (5 mL) fue reflujada por 20 horas. La mezcla de reacción luego fue evaporada hasta secarse y el residuo recogido en H_2O y extraído con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH in $CHCl_3$ para producir 0.036 g (63%) del (E) y 0.013 g (23 %) de los (Z) isómeros.

(Z) isómero: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.43 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, encontrado 243.1020. Analizado ($C_{13}H_{13}N_3O_2{\cdot}0.1\ H_2O{\cdot}0.1$ EtOAc) C, H, N.

(E) isómero: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.34-8.38

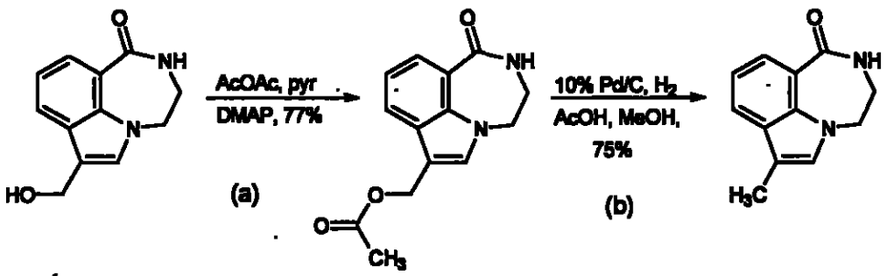
(m, 2H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, encontrado 243.1016. Analizado ($C_{13}H_{13}N_3O_2 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 48: 7-Hidroximetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El borohídruro sódico (0.018 g, 0.466 mmol) fue agregado a una suspensión de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (Ejemplo 45, 0.050 g, 0.233 mmol) en 15 mL EtOH. La mezcla de reacción fue reflujada por 1.5 horas, enfriada a temperatura ambiental y el solvente fue evaporado. El residuo fue dividido entre 1% aq NaOH y EtOAc. El extracto orgánico fue secado en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y evaporado produciendo un sólido amarillo pálido (88%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.55 (m, 2H), 4.31 (bs, 2H), 4.63 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.84 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.24-8.26 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (M^+) 216.0899, encontrado 216.0908. Analizado ($C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 49: 7-Metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



(a) Ácido acético -1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ilmetil éster:

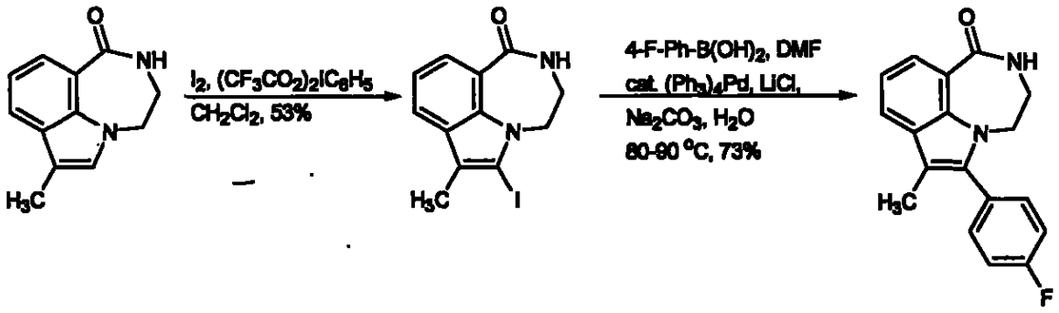
A una solución de alcohol 7-hydroximetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 48, 1.007 g, 4.66 mmol) en anhídrido acético (1.1 mL, 11.65 mmol) y piridina (25 mL) le fue agregado 4-dimetilaminopiridina (0.057 g, 0.466 mmol). La mezcla fue agitada por 15 horas a temperatura ambiental y luego concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.925 g (77%) de un producto de acetato: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.0 (s, 3H), 3.42-3.44 (bs, 2H), 4.23-4.25 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 9.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.30 (m, 1H).

(b) El compuesto titular:

Ácido acético -1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ilmetil éster (0.508 g, 1.97 mmol) fue disuelto en MeOH (70 mL) y AcOH (30 mL) helado. A una solución le fue agregado 10% Pd/C (0.076 g) y la suspensión fue agitada bajo una atmósfera de H_2 por 4.5 horas a temperatura ambiental. La suspensión negra fue filtrada

y el filtrado fue concentrado para producir un sólido blanco, el cual fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.296 g (75%) del compuesto titular: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.52 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.27-4.28 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.22-8.24 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{12}N_2O$ (M^+) 200.0950, encontrado 200.0955. Analizado ($C_{12}H_{12}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo 50: 6-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



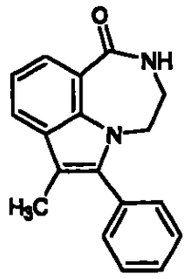
(a) 6-Yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

A una solución de 7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 49, 0.030 g, 0.150 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) le fueron agregados yodo (0.038 g, 0.150 mmol) y bistrifluoroacetoxiyodobenceno (0.077 g, 0.180 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 5 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y lavada con 10% $Na_2S_2O_3$. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.026 g (53%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 3H), 3.33-3.35 (bs, 2H), 4.32-4.35 (bs, 2H), 7.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.80 (d, 1H J = 7.5 Hz), 8.30 (bs, 1H).

(b) El compuesto titular:

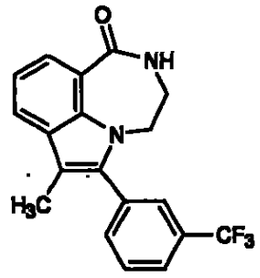
A una solución de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (0.061 g, 0.187 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiental le fueron agregadoa 4-ácido fluorobencenoboronico (0.029 g, 0.206 mmol), Na_2CO_3 (0.050 g, 0.468 mmol) disuelto en H_2O mínimo, LiCl (0.024 g, 0.561 mmol) y tetrakistrifenilfosfina de paladio (0.011 g, 0.0094 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80-90°C por 19 horas, al cabo de este tiempo el solvente fue evaporado bajo vacío. El residuo fue recogido en H_2O y extraído con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas para producir un sólido marrón. Este sólido fue sometido a cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.044 g (73%) del producto en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 (s, 3H), 3.74 (bs, 2H), 3.39-4.37 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.57-8.59 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_2OF$ (M^+) 294.1168, encontrado 294.1175. Analizado ($C_{18}H_{15}N_2OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 51: 6-Fenil-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



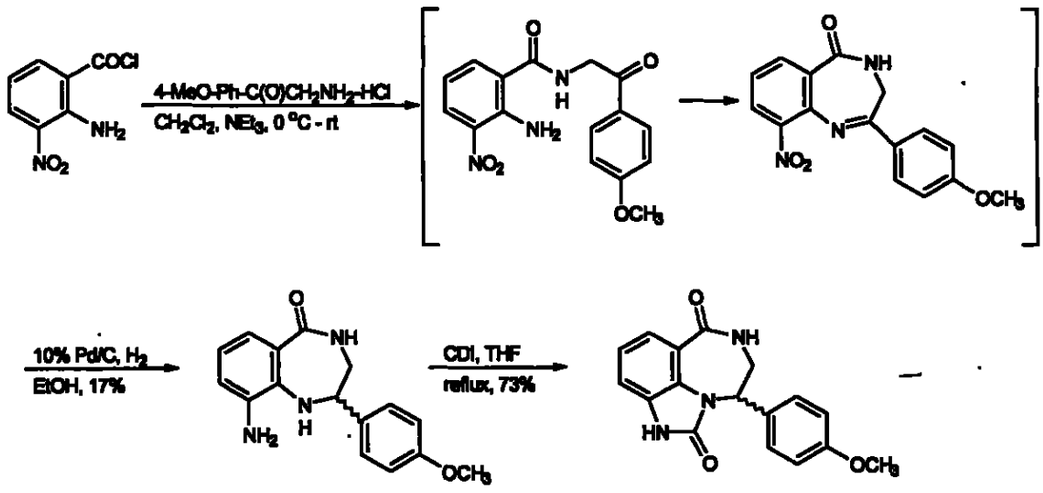
Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 50(b), el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 50(a)) y ácido fenilborónico para producir un sólido blanco en un rendimiento de 70%: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 3.46 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 7.17 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.29-8.31 (m, 1H). LRMS (M^+) 276. Analizado ($C_{18}H_{16}N_2O \cdot 0.4\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 52: 6-(3-Trifluorometil-fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 50(b), el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 50(a)) y 3-trifluorometilfenilboronico ácido en un rendimiento de 81% después de la purificación mediante el HPLC preparativo. Una fase de gradiente móvil fue utilizada comenzando con 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN hasta 2 minutos, luego alcanzando 100% CH_3CN después de 22 minutos,. R_t = 17.59 min. El compuesto titular fue obtenido en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.77-7.88 (m, 6H), 8.32-8.36 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_2OF_3$ (M^+) 344.136, encontrado 344.1136. Analizado HPLC R_t = 14.9 min.

Ejemplo 53: (*RS*)-(±) - 9-(4-Metoxi-fenil)-8,9-dihidro-2*H*,7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1,6-diona



u

(a) Intermedio **u** - (*RS*)-(±)-9-Amino-2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

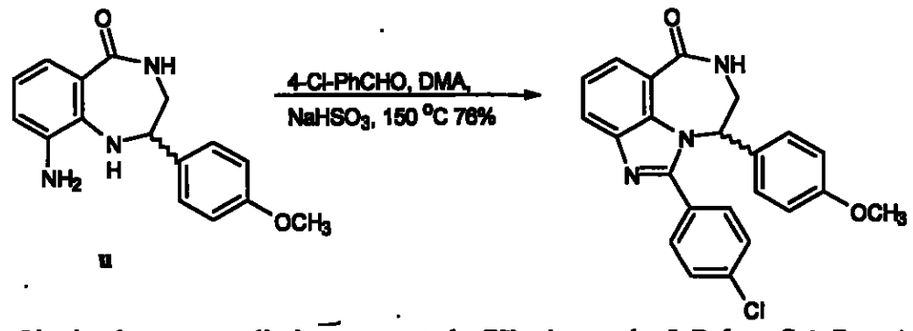
Este intermedio fue preparado según el procedimiento de Breslin et al., *J. Med. Chem.* (1995), 38:771-792. El cloruro ácido generado por 505 mg de 2-amino-3-nitrobenzoico ácido (2.77 mmol) fue tratado con 558 mg de 2-amino-4'-metoxiacetofenona hidrocloruro (2.77 mmol) y 715 mL Et_3N (5.54 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2. Después de ser agitada durante una noche y calentándola a temperatura ambiental, la reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y lavada con $NaHCO_3$ saturado, agua y 1 N HCl. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada produciendo un sólido amarillo. El material bruto fue suspendido en 150 mL EtOH conteniendo 500 mg 10% Pd/C. Esta suspensión fue sometida a hidrogenación bajo H_2 a 60 psi por 48 horas. Una porción adicional de 10% Pd/C fue agregada después de 24 horas. La mezcla de reacción luego fue filtrada por una almohadilla de Celite® y concentrada. La purificación mediante cromatografía flash de gel sílice utilizando un sistema de solvente gradiente(40-50% CH_3CN/CH_2Cl_2) produjo 140 mg (17%) de un sólido amarillo anaranjado: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.35 (bs, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (bs, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.58 (bt, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85-6.93 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz).

(b) El compuesto titular:

Una solución conteniendo 35 mg del intermedio **u** (0.12 mmol) y 40 mg de carbonildiimidazola en 3 mL de THF fue reflujada por 7 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental, concentrada y purificada mediante cromatografía flash de gel sílice utilizando un sistema de solvente gradiente (2.5-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir 27 mg (73%) de un sólido amarillo: IR (KBr) 3261, 2927, 1706, 1648, 1624, 1514, 1473, 1386, 1339, 1296, 1249, 1178, 1111, 1045, 1030, 756 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.67-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 5.68 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.13-6.18 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18-7.29 (m,

2H), 7.88 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 9.37 (bs, 1H). LRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$+H 310, encontrado 310.

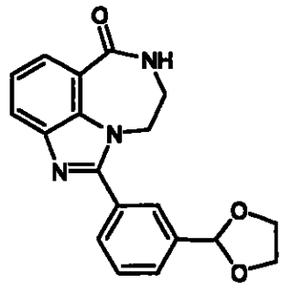
Ejemplo 54: (*RS*)-(±)-1-(4-Cloro-fenil)-9-(4-metoxi-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



u

Siguiendo un procedimiento reportado (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36), una solución conteniendo 92 mg del intermedio u (0.32 mmol), 54 mg de 4-clorobenzaldehído (0.38 mmol) y 48 mg de bisulfito sódico (0.46 mmol) en 3 mL de DMA fue calentada a 150°C por 10 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y vertida en 200 mL de agua. El sólido resultante fue filtrado y lavado con agua para producir 98 mg (76%) del producto en forma de un sólido amarillo: IR (KBr) 3206, 3094, 2836, 1651, 1689, 1596, 1513, 1474, 1441, 1403, 1370, 1252, 1178, 1092, 1032, 1015, 1002, 843, 817, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.70-3.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 5.64 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.01-6.06 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.32-7.55 (m, 5H), 8.09 (d, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 46.90, 55.41, 61.82, 114.99, 116.92, 123.16, 124.52, 127.17, 127.42, 127.52, 129.03, 130.58, 131.01, 132.61, 137.00, 143.27, 153.62, 159.70, 168.76. LRMS calculado para $C_{23}H_{18}ClN_3O_2$ (M+H) 404, encontrado 404. Analizado ($C_{23}H_{18}ClN_3O_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N, Cl.

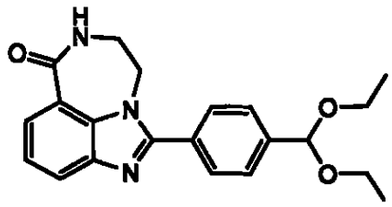
Ejemplo 55: (3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto titular fue preparado partiendo de diamina g y 3-[1,3]dioxolan-2-il-benzaldehído (Marx et al, *Liebig's Annalen der Chemie* 3 . (1992), 183) utilizando CH_2Cl_2 como detallado en el Ejemplo 19, con la excepción del uso de CH_2Cl_2 en forma del solvente de preparación, para producir 3.10 g (81%) de un sólido blancuzco: mp = 223-225 °C; R_f = 0.23 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1635 1458 cm^{-1}; ^1H

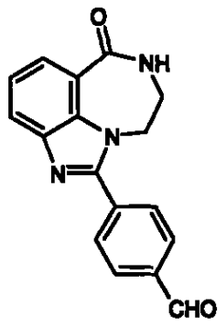
NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3$ 335.1270 (M^+), encontrado 335.1278. Analizado ($C_{19}H_{17}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 56: 1-(4-Dietoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



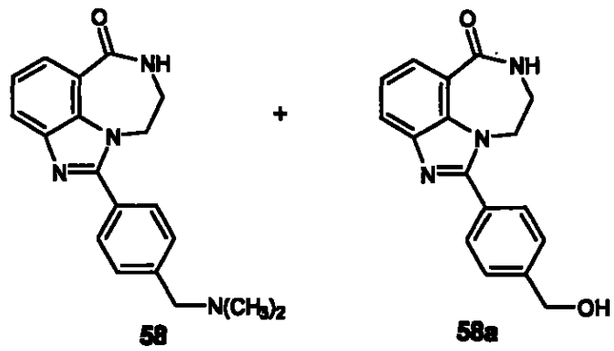
El producto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de tereftaldehído-mono-dietil acetal para producir 1.19 g (77%) de un sólido blanco: mp = 213-215°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1660, 1605, 1481, 1307, 1055 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.18 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 3.48-3.63 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.85-7.92 (m, 4H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_3$ 365.1739 (M^+), encontrado 365.1749. Analizado ($C_{21}H_{23}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 57: 4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído



1-(3-Dietoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (0.79 g, 2.18 mmol) fue disuelto en EtOH (22 mL) y agua (22 mL). El ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL) fue agregado y la reacción fue reflujada por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y el EtOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con $NaHCO_3$ saturado y los sólidos resultantes fueron filtrados y lavados con agua, luego secados bajo vacío durante la noche para producir 0.47 g (74%) de un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.09-8.10 (m, 4H), 8.46-8.50 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

Ejemplo 58: 1-(4-Dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

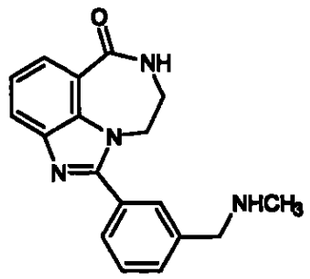


58 58a

Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 32, 0.37 g (71%) de 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (**58**) fueron preparados partiendo de 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 227-230°C; R_f = 0.16 (7% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1663, 1603, 1478, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.81-7.90 (m, 4H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{20}N_4O$ 320.1637 (M^+), encontrado 320.1639. Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O$) C, H, N.

Como fue descrito en el Ejemplo 32, 0.33 g (19%) de 1-(4-hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (**58a**) fueron aislados en forma de un producto secundario en la preparación de 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona en forma de un sólido blanco: mp = 262-264°C; R_f = 0.32 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1470, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.33-5.37 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), encontrado 293.1153. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O_2$).C, H, N.

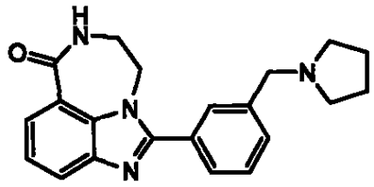
Ejemplo 59: 1-(3-Metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, 0.12 g (23%) de 1-(3-metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído y metilamina en forma de un sólido amorfo blanco: mp = 110°C (dec); R_f

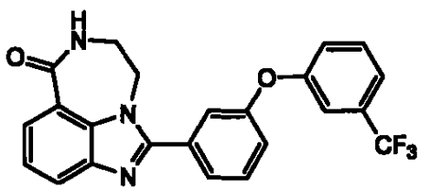
= 0.08 (10% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1655, 1464, 1381, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 3H), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4O$ 305.1402 $(M-H)^+$, encontrado 305.1416. Analizado ($C_{18}H_{18}N_4O \cdot 0.75\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 60: 1-(3-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



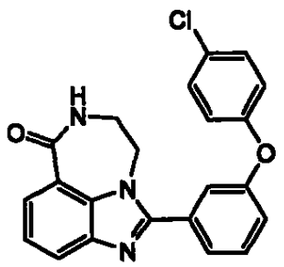
Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, 0.46 g (78%) de 1-(3-pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído y pirrolidina en forma de un sólido amorfo blancuzco: mp = 92°C (dec); R_f = 0.21 (10% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR(KBr) 1659, 1464, 1379, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 2.47-2.50 (m, 4H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.42-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{21}N_4O$ 345.1715 $(M-H)^+$, encontrado 345.1719. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_4O \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 61: 1-[3-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



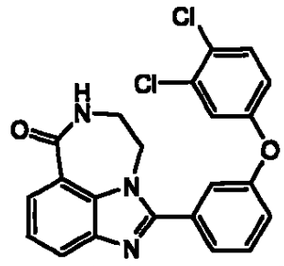
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-[3-(trifluorometil)fenoxil]benzaldehído para producir 0.089 g (48%) de un sólido blanco: mp = 121-122°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1661, 1580, 1445, 1327, 1126 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_2F_3$ 424.1273 (M+H), encontrado 424.1277. Analizado. ($C_{23}H_{16}N_3O_2F_3 \cdot 1.0\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 62: 1-[3-(4-Clorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



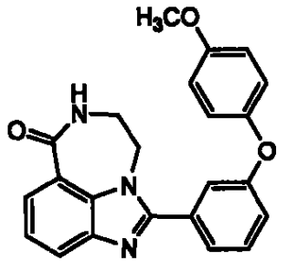
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(4-clorofenoxi)benzaldehído, produciendo 0.114 g (66%) de un sólido blanco: mp = 211-212°C; R_f = 0.16 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1578, 1483, 1462, 1233 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{16}N_3O_2Cl$ 389.0931 (M^+), encontrado 389.0948. Analizado. ($C_{22}H_{16}N_3O_2Cl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 63: 1-[3-(3,4-Diclorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



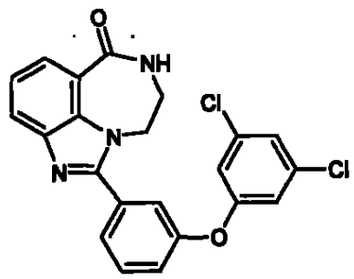
El compuesto titular fue preparado de manera análoga a la del Ejemplo 55 partiendo de 3-(3,4-diclorofenoxi)benzaldehído produciendo 0.084 g (45%) de un sólido amorfo blanco: mp = 252-254°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1657, 1578, 1468, 1263 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), encontrado 423.0538. Analizado. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2 \cdot 0.3\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 64: 1-[3-(4-Metoxifenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



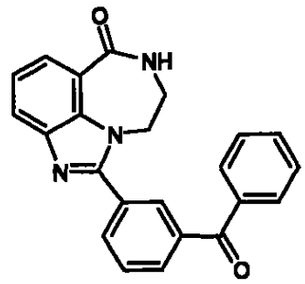
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(4-metoxifenoxi)benzaldehído produciendo 0.13 g (84%) de un sólido blanco: mp = 196-198°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1660, 1505, 1462, 1215 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.43-4.46 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_3$ 385.1341 (M^+), encontrado 385.1442. Analizado. ($C_{23}H_{19}N_3O_3 \cdot 0.4\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 65: 1-[3-(3,5-Diclorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



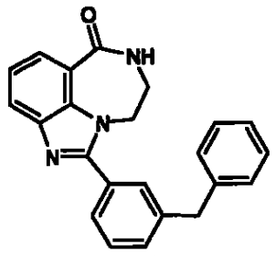
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(3,5-diclorofenoxi)benzaldehído produciendo 0.14 g (86%) de un sólido blanco: mp = 258-259°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1663, 1576, 1431, 1250 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.18 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.58-7.74 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), encontrado 423.0549. Analizado. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 66: 1-(3-Benzoilfenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



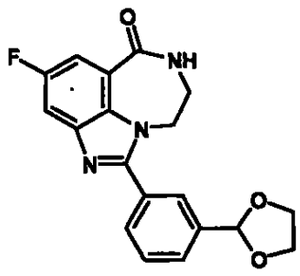
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 2 partiendo de 3-cloruro de benzoilbenzoilo (Ito et al., *J. Org. Chem.* (1985), 50:2893). El tiempo de reacción fue de 72 horas a temperatura ambiental, utilizándose CH_2Cl_2 como solvente de la preparación produciendo 0.12 g (65%) de un sólido blanco: mp = 237-238°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69-7.94 (m, 7H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.46 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_2$ 367.1321 (M^+), encontrado 367.1306. Analizado. ($C_{23}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 67: 1-(3-Benzilfenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



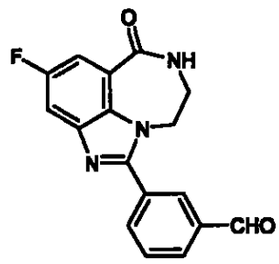
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 2 partiendo de 3-cloruro de benzilbenzoilo (Norris and Ware, *J. Amer. Chem. Soc.* (1939), 61:1418). El tiempo de reacción fue de 72 horas a temperatura ambiental, utilizando CH_2Cl_2 como solvente de la preparación para producir 0.13 g (68%) de sólido blanco: mp = 205-208 °C; R_f = 0.18 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1655, 1464, 1381, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50-3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_3O$ 353.1528 (M^+), encontrado 353.1527. Analizado. ($C_{23}H_{19}N_3O$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 68: 1-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



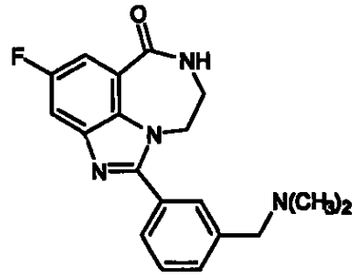
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio l (Ejemplo 18) en lugar del intermedio g produciendo 0.60 g (54%) de un sólido blanco: mp = 262-264°C (dec); R_f = 0.11 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1667, 1487, 1460, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_3O_3F$ 353.1176 (M^+), encontrado 353.1183. Analizado. ($C_{19}H_{16}N_3O_3F$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 69: 3-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído



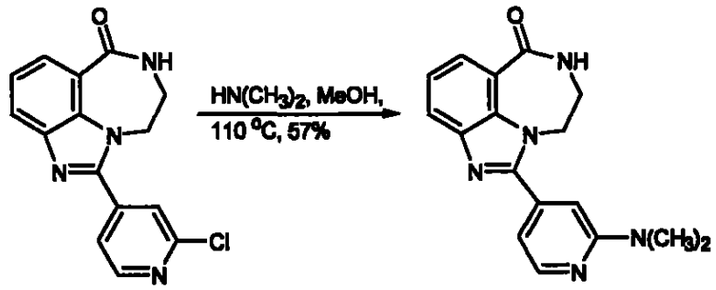
Utilizando el procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo 31, 0.43 g (89%) de 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído fueron producidos en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56–3.58 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.64 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 10.14 (s, 1H).

Ejemplo 70: 1-(3-Dimetilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



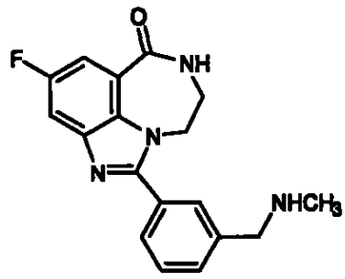
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista detallado en el Ejemplo 32, 0.067 g (31%) de 1-(3-dimetillaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 215-217°C (dec); R_f = 0.11 (7% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR (KBr) 1663, 1485, 1383 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.61 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_4OF$ 337.1465(M-H), encontrado 337.1464. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_4OF$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 71: 1-(2-Dimetilamino-piridina-4-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



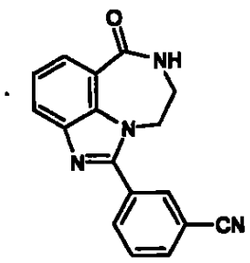
El producto del Ejemplo 15 (0.087 g, 0.29 mmol) fue suspendido en EtOH (4 mL) dentro de un recipiente de reacción sellado que contiene un removedor magnético. Fue agregada la dimetilamina (2M/MeOH, 4.37 mL, 8.75 mmol) y el recipiente fue sellado, agitado y calentado a 110° C por 6 horas. Fue agregada una cantidad adicional de solución de dimetilamina (2 mL), y la reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El solvente fue sacado mediante extracción *in vacuo*, y el producto fue purificado mediante cromatografía en columna (0-5% MeOH/EtOAc) para producir 0.051 g (57%) de un sólido blanco: mp = 266-268°C; R_f = 0.16 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1611, 1510 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 1.0, 7.7 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{17}N_5O$ 307.1433 (M^+), encontrado 307.1431. Analizado. ($C_{17}H_{17}N_5O$) C, H, N.

Ejemplo 72: 1-(3-Metilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



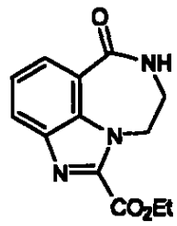
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.037 g (18%) de 1-(3-metilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de metilamina (2M/MeOH) y 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 196-198°C; R_f = 0.03 (7% amoníaco metalónico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1487, 1466, 1134 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.62 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4OF$ 323.1308 (M^+), encontrado 323.1305. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_4OF \cdot 0.3\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 73: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzonitrilo



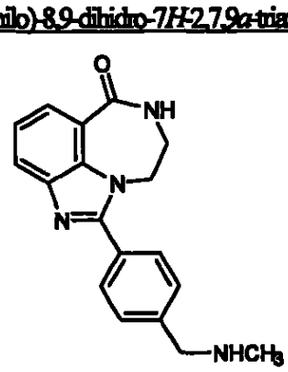
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-cianobenzaldehído produciendo 0.143 g (30%) de un sólido blanco: mp = 283-284°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 2233, 1659, 1462 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.66-7.83 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_4O$ 288.1011 (M^+), encontrado 288.1002. Analizado. ($C_{17}H_{12}N_4O \cdot 0.5H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 74: 6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-ácido carboxílico éster etílico



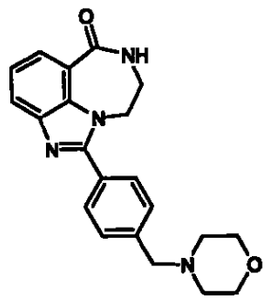
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de glioxilato de etilo(50% en tolueno) produciendo 0.086 g (28%) de un sólido blancuzco: mp = 237-239°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1719, 1663, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.35-3.36 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 259.0957 (M^+), encontrado 259.0965. Analizado. ($C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 75: 1-(4-Metilaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



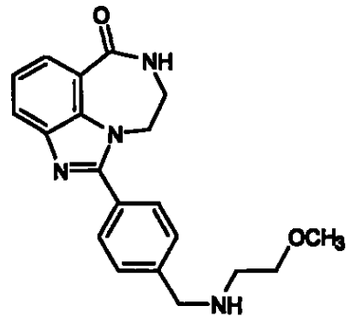
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.44 g (53%) de 1-(4-metilaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de metilamina (2M/MeOH) y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de sólido blanco: mp = 169-172°C; R_f = 0.08 (10% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1480, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{18}N_4O$ 306.1480 (M^+), encontrado 306.1486. Analizado. ($C_{18}H_{18}N_4O$•0.5 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 76: 1-(4-Morfolina-4-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



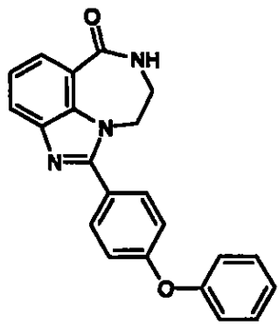
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.097 g (38%) de 1-(4-morfolina-4-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de morfolina y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 285-286°C (dec); R_f = 0.11 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1653, 1483, 1113 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.40-2.41 (m, 4H), 3.15-3.17 (m, 2H), 3.26-3.61 (m, 6H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 362.1743 (M^+), encontrado 362.1737. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 77: 1-(4-[(2-Metoxietilamino)metilo]-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



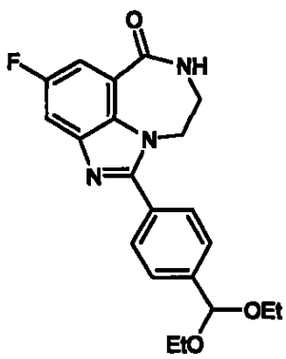
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.091 g (38%) del compuesto titular fueron preparados partiendo de 2-metoxietilamino y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 154-157°C; R_f = 0.11 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1659, 1483, 1088 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.67 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.42 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2$ 350.1743 (M^+), encontrado 350.1756. Analizado. ($C_{20}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 78: 1-(4-Fenoxifenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 4-fenoxibenzaldehído produciendo 0.13 g (67%) de un sólido blanco: mp = 259-264°C; IR (KBr) 1664, 1591, 1480 1236 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 4H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_2$ 355.1321 (M^+), encontrado 355.1321. Analizado. ($C_{22}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

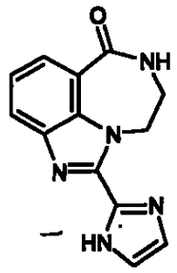
Ejemplo 79: 1-(4-Dietoximetilo-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado de la manera detallada para el Ejemplo 55 partiendo de tereftalaldehído-mono-dietilo acetal e intermedio l (Ejemplo 18) en lugar del intermedio g produciendo 1.61 g (79%) de un sólido blanco: mp = 219-221°C; R_f = 0.39

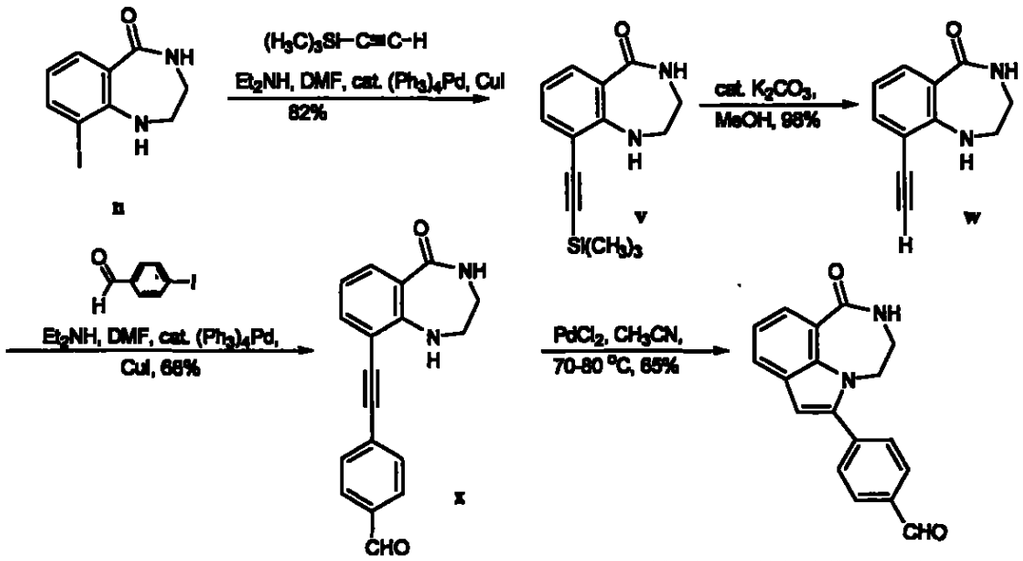
(90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1667, 1611, 1464 1107 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 3.48-3.65 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.87 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.61 (t, 1H, J = 8.3 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_3O_3$ 383.1645 (M^+), encontrado 383.1640. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 80: 1-(1*H*-Imidazol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo del intermedio g e imidazol-2-carboxaldehído produciendo 0.047 g (33%) de un sólido blanco: mp = 227-228°C (dec); R_f=0.13(5%MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1645, 1611, 1497, 1402 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.36-3.38 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.42-8.45 (m, 1H), 13.34 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_5O$ 253.0964 (M^+), encontrado 253.0957. Analizado. ($C_{13}H_{11}N_5O$•0.25 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 81: 4-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído



(a) Intermedio v–9-(Trimetilosilaniletinilo)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona: Una mezcla del intermedio u (Ejemplo 34) (1.0 g, 3.47 mmol), (trimetilosililo)acetileno (5.0 mL, 34.7 mmol), tetrakistrifenilfosfina de paladio(0) (0.04

g, 34.7 μmol), CuI (0.013 g, 69.4 μmol) en dietilamina (10 mL), y DMF (10 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue recogido en H_2O, y luego fue extraído varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhídro y concentradas. La mezcla en crudo fue purificada mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.733 g (82%) de un sólido marrón: mp 180-182°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.25 (s, 9H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 5.90 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 258 (M^+).

(b) Intermedio w-9-Etinilo -1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Una mezcla del intermedio v (0.712 g, 2.76 mmol) y K_2CO_3 (0.038 g, 0.276 mmol) en MeOH (35 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 2.5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue recogido en H_2O, y fue extraído varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de anhídro $MgSO_4$ y se concentraron para producir 0.50 g (98%) de un sólido marrón el cuál fue utilizado en el siguiente paso sin necesidad de una purificación adicional: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.15-3.23 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 186 (M^+).

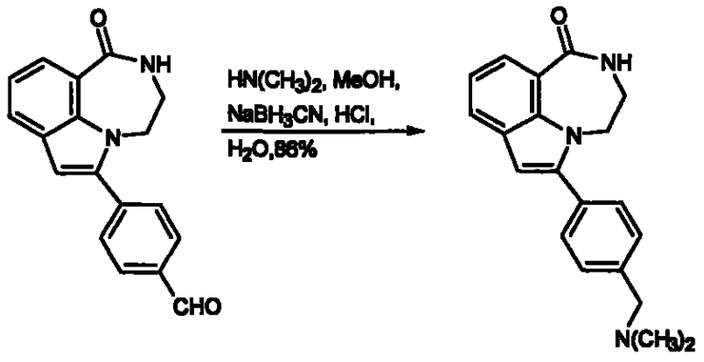
(c) Intermedio x-4-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-iletinilo)-benzaldehído:

Utilizando el procedimiento indicado para la preparación del intermedio o, el intermedio w y 4-yodo-benzaldehído fueron utilizados para la sintetización del intermedio x en un rendimiento de un 68% en forma de sólido amarillo brillante: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 290 (M^+).

(d) Compuesto Titular:

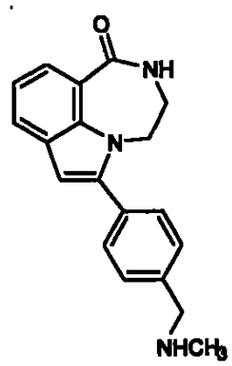
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 6-fenilo-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado del intermedio x en un rendimiento de un 65% en forma de un sólido amarillo brillante: mp 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.49 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81-7.88 (m, 4H), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.08 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

Ejemplo 82: 6-(4-Dimetilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



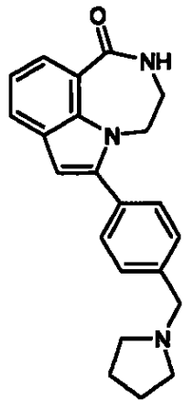
2M Dimetilamina en metanol (8.2 mL, 16.34 mmol) fue agregada a una suspensión de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído (0.55 g, 1.90 mmol) en MeOH (110 mL) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo hasta que la suspensión llegó a solución. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiental y lentamente se le fue agregando una solución de $NaCNBH_3$ (0.131 g, 2.09 mmol) y $ZnCl_2$ (0.143 g, 1.05 mmol) en MeOH (55 mL). El pH de la mezcla de reacción fue ajustado de 3 a 4 mediante el uso de 2M HCl-metanol. La mezcla de reacción se dejo agitando a temperatura ambiental por 2.5 horas. Una vez terminada la reacción, HC1 concentrado (pH 1) fue agregado, y el solvente separado *in vacuo*. El residuo fue disuelto con H_2O, y llevado a nivel básico (pH 12-14) con un 50% de NaOH acuoso y luego extraído varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas fueron secadas en presencia de anhídro $MgSO_4$ y luego fueron concentradas. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía en columna eluyendola con un gradiente de 0-7% MeOH en $CHCl_3$ seguido por 3-8% MeOH / NH_3 en $CHCl_3$ para producir 0.52 g (86%) de un sólido amarillo pálido: mp 140-142 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 10 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 10 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 5 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), encontrado 319.1678. Analizado. ($C_{20}H_{21}N_3O$·0.3 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 83: 6-(4-Metilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



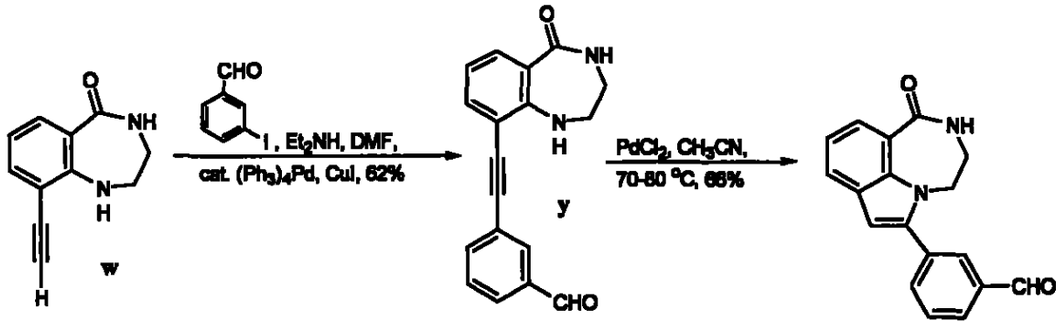
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y metilamina en un rendimiento de un 71% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), encontrado 305.1536. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_3O$·0.1H_2O) C, H, N.

Ejemplo 84: 6-(4-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6, 7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y pirrolidinae en un rendimiento de un 76% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para 345.1841 (M^+), encontrado 345.1835. Analizado. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 85: 3-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído



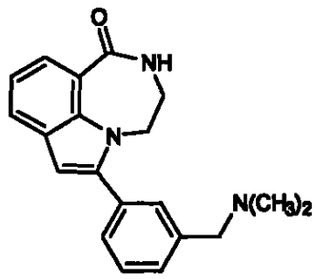
(a) Intermedio y–3-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-iletinilo)-benzaldehído:

Utilizando el procedimiento descrito para la preparación del intermedio o, el intermedio w, 9-etinilo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona, y 3-yodo-benzaldehído fueron utilizados para la sintetización del intermedio y en un rendimiento de un 62% un sólido amarillo: mp 176-178°C; ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). LRMS 291 (M^++ H).

(b) Compuesto titular:

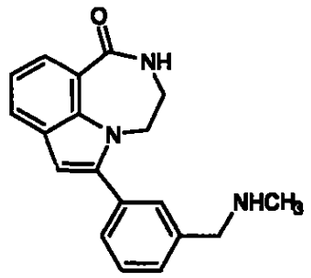
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 6-fenilo-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado a partir del intermedio y, logrando en un rendimiento de un 66% un sólido amarillo pálido: mp 192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.49-3.51 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.11 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

Ejemplo 86: 6-(3-Dimetiloaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



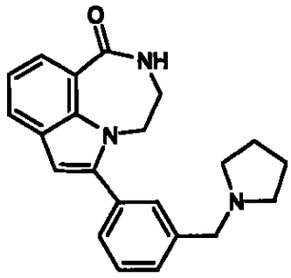
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroe-[1,4] diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y dimetilamina en un rendimiento de un 87% en forma de un sólido blanco: mp 98-100°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.47 (br s, 4H), 4.30-4.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), encontrado 319.1682. Analizado. ($C_{20}H_{21}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 87: 6-(3-Metiloaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



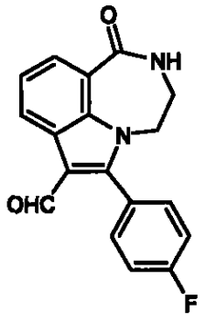
Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y metilamina en un rendimiento de un 94% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 128-130°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), encontrado 305.1520. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_3O$·0.6 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 88: 6-(3-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



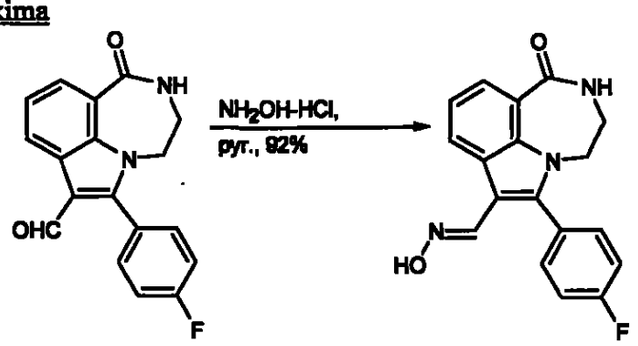
Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y pirrolidinae en un rendimiento de un 92% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 158-160°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.49 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{23}N_3O$ 345.1841 (M^+), encontrado 345.1848. Analizado. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.4 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 89: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído



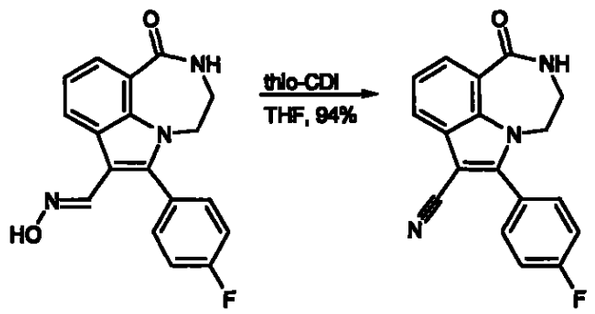
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 6-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona en forma de un sólido blanco en un rendimiento de un 94%: mp 268-270 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.64 (s, 1H). LRMS 309 (M^+ + H).

Ejemplo 90: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído oxima



A una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído (56.0 mg, 0.813 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó hidroxilamina clorhidrato (0.10 g, 0.325 mmol) y fue agitada a temperatura ambiental por 20 horas. Al cabo del consumo del aldehído, tal como se indica en el TLC, el solvente se sacó mediante extracción *in vacuo*. El residuo fue recogido en 2N HCl y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en presencia de $MgSO_4$ y se concentraron para así producir 97 mg (92%) de un sólido amarillo pálido: mp 277-279°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50 (br s, 2H), 4.12-4.14 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.43 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.80 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), encontrado 323.1066.

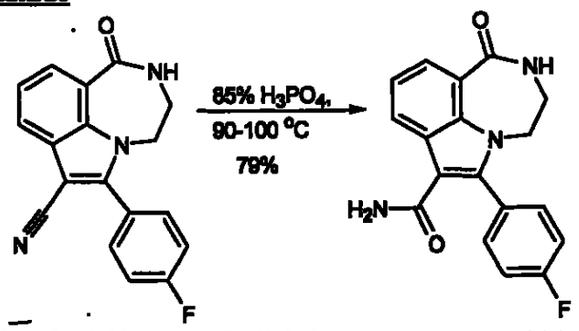
Ejemplo 91: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrilo



Thiocarbonyldiimidazole (0.415 g, 2.33 mmol) fue agregado a una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído oxima (0.301 g, 0.932 mmol) en THF (70 mL) a temperatura ambiental y fue agitado por 4 horas. Al cabo del consumo de la oxima tal como lo indica el TLC, el solvente se sacó a través de extracción *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOAc, lavado con 10% de HCl y después con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.268 g (94%) de un sólido amarillo pálido: mp 248-250°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52 (br s, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.77 (d, 1H, J

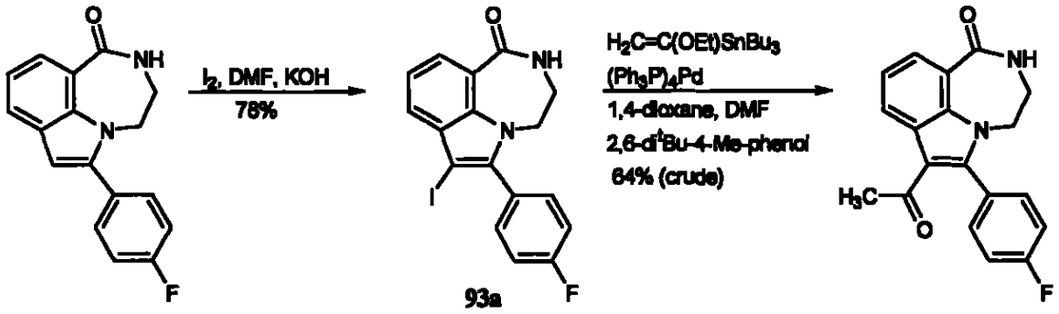
= 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.55 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{12}N_3OF$ 305.0964 (M^+), encontrado 305.0951. Analizado. ($C_{18}H_{12}N_3OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 92: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-ácido carboxílico amide



Una suspensión de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] diazepino [6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrilo (Ejemplo 91) (0.05 g, 0.164 mmol) en 85% de H_3PO_4 (7 mL) fue calentada a 90-100° C por 22 h. Al cabo del consumo del material de inicio (tal como indica el TLC) la mezcla de reacción fue vaciada en H_2O y fue extraída varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fueron concentrados para producir un aceite rosado, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.042 g (79%) de un sólido amarillo pálido: mp 287-289°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47 (br s, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.28 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.40 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), encontrado 323.1063. Analizado. ($C_{18}H_{14}N_3O_2F \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 93: 7-Acetilo- 6-(4-fluoro-fenilo)-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi] indol-1-ona



(a) 6-(4-Fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

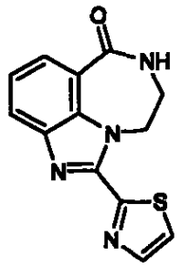
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, 6-(4-fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona fue sintetizado partiendo de 6-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 37), produciendo un sólido amarillo pálido en un rendimiento de un 78%: mp 283-285 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48 (br s, 2H), 4.15-4.18 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.41 (t,

2H, J = 9.0 Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t ,1H, J = 6.0 Hz). LRMS 407 (M^+ + H).

(b) Compuesto titular:

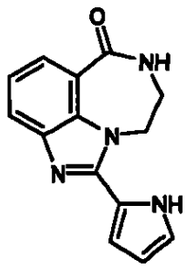
Una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (0.10 g, 0.246 mmol), etoxivinilo tributiltin (0.11 mL, 0.320 mmol), tetrakistrifenilo fosfina de paladio (14.0 mg, 0.0123 mmol) y rastros de 2,6-di-t-butilo-4-metilo fenol en 1,4-dioxane (20 mL) y DMF (1 mL) fue calentada a 90-95 °C por 20 horas. Al cabo del consumo del material de inicio (tal como lo indica el TLC), el solvente fue evaporado hasta secarse. El residuo fue recogido en 1N HCl y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fueron concentradas para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ rindiendo 49.0 mg (64% crudo) de un sólido amarillo. Un 36.0 mg de éste sólido fue purificado aún más mediante el uso del preparativo HPLC. Se utilizó una fase de gradiente móvil comenzando con 90% de H_2O con 0.1% de TFA, 10% de CH_3CN con 0.1% de TFA hasta 2 min, luego llegando a 35% de H_2O con 0.1% de TFA, 65% de CH_3CN con 0.1% de TFA después de 22 minutos. Rt = 10.61 min. Las fracciones puras fueron recogidas y concentradas al vacío para producir 15 mg (26%) del producto puro: mp 275-276 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_2O_2F$ 322.1117 (M^+), encontrado 322.1131. Analizado HPLC R_t = 8.61 min.

Ejemplo 94: 1-(Thiazol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



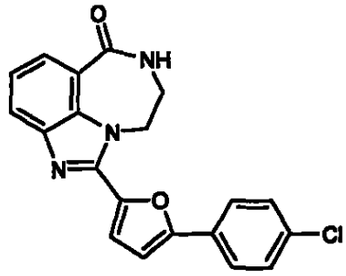
El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y 2-tiazolecarboxaldehído para producir 0.057 g (37%) de un sólido blanco: mp = 271-276 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1466, 1379 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.30 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_4OS$ 270.0575 (M^+), encontrado 270.0566. Analizado. ($C_{13}H_{10}N_4OS$) C, H, N.

Ejemplo 95: 1-(1*H*-Pirrol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



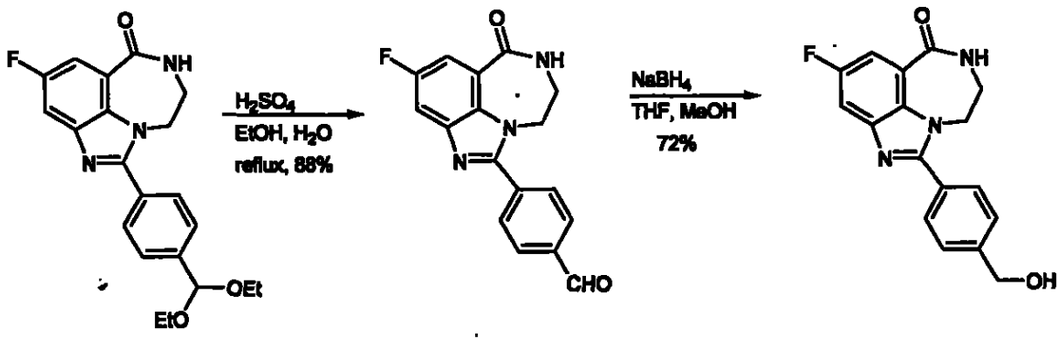
El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y pirrol-2-carboxaldehído para producir 0.061 g (40%) de un sólido ámbar: mp = 327-332°C (dec); R_f = 0.25 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1586, 1497, 1470 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.36 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 6.04-6.06 (m, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.20 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{12}N_4O$ 252.1011 (M^+), encontrado 252.1008. Analizado. ($C_{14}H_{12}N_4O$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 96: 1-[5-(4-Clorofenilo)-furan-2-il]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y 5-(4-clorofenilo)-2-furaldehído para producir 0.038 g (22%) de un sólido amarillo claro: mp = 341-344 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1487, 1381, 1090 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.64-3.66 (m, 2H), 4.70-4.71 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.47-8.51 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$ 363.0775 (M^+), encontrado 363.0789. Analizado. ($C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 97: 4-Fluoro-1-(hidroximetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona

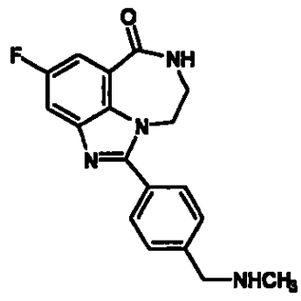


(a) 4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído (97a) fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 partiendo de 1-(4-dietoximetilo-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona (Ejemplo 79) para producir 1.11 g (88%) de un sólido blanco, el cuál se utilizó en el paso siguiente sin necesidad de ser purificado aún más: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.56 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J = 2.6, 10.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 2.6, 8.9 Hz), 8.10 (s, 4H), 8.2-8.66 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

(b) Compuesto titular:

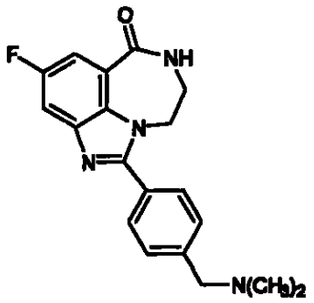
4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído (97a) (0.10 g, 0.33 mmol) fue suspendido en 1:1 THF/MeOH (2 mL). Bohidruro sódico (0.014 g, 0.36 mmol) fue agregado de acuerdo a la porción, y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora. Los solventes fueron removidos *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (0-2% MeOH/EtOAc) para producir 0.073 g (72%) de un sólido blanco: mp = 273-275°C; R_f = 0.18 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1319 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.36 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 2.6, 10.6 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 9.0 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_3O_2F$ 311.1070 (M^+), encontrado 311.1058. Analizado. ($C_{17}H_{14}N_3O_2F$) C, H, N.

Ejemplo 98: 4-Fluoro-1-(4-metiloaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 partiendo de aldehído **97a** y metilamina (2M/MeOH) para producir 0.069 g (42%) de un sólido blanco: mp = 204-208°C (dec); R_f = 0.03 (7% amoníaco metanólico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1437 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.54-3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4OF$ 324.1386 (M^+), encontrado 324.1378. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_4OF \cdot 0.3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 99: 4-Fluoro-1-(4-dimetiloaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 partiendo de aldehído **97a** y dimetilamina (2M/MeOH) para producir 0.10 g (60%) de un sólido blanco: mp = 240°C (dec); R_f = 0.08 (7% amoníaco metanólico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1669, 1607, 1487, 1458 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_4OF$ 338.1543 (M^+), encontrado 338.1558. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_4OF \cdot 0.2H_2O$) C, H, N.

Ensayo de Inhibición de Enzima PARP:

Las actividades enzima-inhibidoras PARP fueron analizadas en la manera indicada por Simonin es al. (*J. Biol. Chem.* (1993), 268:8529-8535) y Marsischky et al. (*J. Biol. Chem.* (1995), 270:3247-3254) con las pequeñas modificaciones que se señalan a continuación. Las muestras (50 µL) que contienen proteína 20 nM purificada PARP, DNA (sigma) de timo de ternera 10 µg/mL DNAse I-activado, 500 µM NAD^+, 0.5 µCi [^{32}P]NAD^+, 2% DMSO, y concentraciones varias de compuesto de prueba fueron incubadas en un amortiguador de muestras (50 mM Tris pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM tris(carboxietilo)fosfina·HCl) a 25°C por 5 minutos. Bajo estas condiciones, el índice de reacción resultó ser lineal a veces hasta por 10 minutos. La reacción se detuvo al agregársele a las muestras un volumen igual a 40% de ácido tricloracético helado, y a continuación las muestras fueron incubadas en hielo por 15 minutos. Las muestras fueron después trasladadas a un aparato de micro filtración Bio-Dot (BioRad), se filtraron por papel filtrante de fibras de vidrio Whatman GF/C, fueron lavadas 3 veces con 150 µL de tampón lavador (5% ácido tricloroacético, 1% pirofosfato inorgánico), y a continuación

fueron secadas. La incorporación de [^{32}P]ADP-Ribose hacia el material ácido insoluble se llevó a cabo cuantitativamente mediante el uso de un PhosphorImager (Dinámica Molecular) y de ImageQuant software. Las constantes de inhibición (K_i) fueron calculadas por medio de análices de regresión no-lineal usando ecuaciones de velocidad para inhibición competitiva (Segel, *Enzyme Kinetics: Behavior and Analysis of Rapid Equilibrium and Steady-State Enzyme Systems,* John Wiley & Sons, Inc., New York (1975), 100-125). La enzima 5 nM fue utilizada en el caso de los inhibidores de fijación firme, y la reacción fue incubada a 25°C por 25 minutos. Los valores K_i para inhibidores de fijación firme fueron calculados usando la ecuación detallada por Sculley et al. (*Biochim. Biophys. Acta* (1986), 874:44-53).

Ensayo de Potenciación Citotóxica:

Antes de la manipulación experimental, las células A549 (ATCC, Rockville, MD) fueron sembradas dentro de placas para el cultivo de células de pocillo-96 por un lapso de 16 a 24 horas. Posteriormente, las células fueron individualmente tratadas con un compuesto de prueba (o una combinación de compuestos de prueba según las indicaciones) a una concentración de 0.4 μM por espacio de 3 a 5 días. Al término de los tratamientos, el número relativo de células fue determinado ya sea a través del ensayo MTT o del ensayo SRB. Para el ensayo MTT , 0.2 μg/μl de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-bromuro de difeniltetrazolio) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) fue agregado a cada uno de los pocillos de la placa, y la placa fue incubada por 4 horas en una incubadora para cultivo de células. En cada uno de los pocillos, MTT metabolizado fue solubilizado en 150 μl de DMSO (Sigma Chemical Co.) agitándose y cuantificándose con un medidor de placas Wallac 1420 Victor (EG&G Wallac, Gaithersburg, MD) a 540 nm. En cuanto al ensayo SRB, las células fueron fijadas con un 10% de ácido tricloroacético (Sigma Chemical Co) por una hora a 4°C. Después de lavarse abundantemente, las células fijadas fueron teñidas por 30 minutos con un 0.4% de sulforhodamina B (SRB, Sigma Chemical Co.) en 1% de ácido acético (Sigma Chemical Co). El SRB desligado fue removido al lavarse con un 1% de ácido acético. A continuación los cultivos fueron puestos a secar al aire, y el tinte ligado fue solubilizado con 10 mM de base desamortiguadora Tris (Sigma Chemical Co) a través de agitación. El tinte ligado fue medido fotometricamente con el medidor de placas Wallac Victor a 515 nm. La proporción del valor de DO (densidad óptica) del cultivo tratado con compuesto, con la proporción del valor de densidad óptica de un cultivo tratado a prueba, expresado en porcentajes, fue utilizado para cuantificar la citotoxicidad de un compuesto. La concentración ante la cual un compuesto causa un 50% de citotoxicidad es conocida bajo el nombre de IC_{50}. Para cuantificar la potenciación de la citotoxicidad de topotecan o de temozolomida mediante compuestos de prueba, un parámetro sin dimensión PF_{50} es utilizado y se define como la proporción de IC_{50} del topotecan o solo temozolomida con respecto a IC_{50} de topotecan o temozolomida en combinación con un compuesto de prueba. Para el compuesto de la invención, los valores PF_{50} fueron determinados mediante pruebas con topotecan.

La Tabla 1 que sigue demuestra las constantes de inhibición (valores K_i) y los parámetros de potenciación citotóxica (valores PF_{50}) según fueron determinados para los compuestos ejemplares.

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
1	4.1, 6.2	1.5
2	8.0, 6.0	1.6
3	10.9, 12	1.4
4	6.5	1.5
5	7.7	1.3
6	4.3	2
7	5.1	1.4
8	6.2	1.9
9	49	1.4
10	11.2	1.7
11	5.6	2.1
12	21, 17	1.3
13	10.1	ND
14	5.7, 7.6	1.8
15	12.1	ND
16	7.2	ND
17	4.8, 5.3	1.7
18	3.4	2
19	13	ND
20	11.9	ND
21	13.7, 13.0	ND
22	13, 14, 15	ND
23	17.3	ND
24	29	ND
25	176	1.4
26	102	1.1
27	>5000	ND
28	10	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
29	24	ND
30	ND	ND
31	ND	ND
31a	22	ND
32	6.3	1.8
32a	8.8	ND
33	14.3	ND
34	11	1.8
35	8.2	ND
36	27	ND
37	11	1.8
38	43	ND
39	7.5	1
40	68	ND
41*	54, 60	ND
42*	103, 105, 107	ND
43	317, 290	ND
44	900	ND
45	167, 185	ND
46	9, 9.8	1.3
47a	121	ND
47b	809	ND
48	79	ND
49	122	ND
50	22	1.1
51	41	ND
52	79	ND
53	1800	ND
54	600	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
55	10	ND
56	32	ND
57	ND	ND
58	5.8	2.0
59	4.2	1.8
60	6.2	ND
61	6.2	ND
62	6.1	ND
63	13	ND
64	6.2	ND
65	11	ND
66	8.9	ND
67	9.3	ND
68	5.8	ND
69	ND	ND
70	4.4	ND
71	13	ND
72	3.5	ND
73	10	ND
74	33	ND
75	1.9	ND
76	5.1	ND
77	6.9	ND
78	5.2	ND
79	11	ND
80	9	ND
81	ND	ND
82	6.2, 6.6	1.9
83	3.5, 4	ND

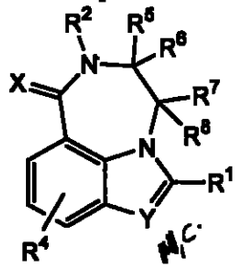
TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
84	6.5, 7.1	ND
85	12, 13	ND
86	9.1	1.6
87	6.7, 7	ND
88	12, 13	ND
89	ND	ND
90	6	ND
91	54	ND
92	200	ND
93	306	ND
93a	ND	ND
94	4.3	ND
95	6.2	ND
96	3.7	ND
97	1.6	ND
97a	ND	ND
98	ND	ND
99	1.8	ND

Notas: * = ejemplo de comparación (datos para compuesto conocido);
N.D. = no determinado.

Mientras la invención ha sido descrita con referencias a ejemplos ideales y a la encarnación de algo ejemplar y preferido, aquellas personas calificadas en el arte reconocerán que pueden llevarse a cabo varios cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance del invento. De tal forma los inventos deberán de comprenderse no en base a las limitaciones creadas por la detallada descripción que se presenta a continuación sino que deberán de definirse en base a las afirmaciones adjuntas y sus equivalencias.

SE AFIRMA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

X es O u S;

Y es N o CR^3, donde R^3 es: H;

halógeno;

ciano;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocycloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o

$-C(W)-R^{20}$, donde W es O u S, y R^{20} es: H; OH; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, o grupo O-arilo; o $NR^{27}R^{28}$, donde R^{27} y R^{28} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$-CR^{29}=N-R^{30}$, donde R^{29} es H o un amino sustituido opcionalmente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo, y R^{30} es H, OH, un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alkyl, o grupo O-arilo , o $NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

R^1 es H;

halógeno;

ciano;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$C(O)R^{12}$, donde R^{12} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{19} o $NR^{21}R^{22}$, donde R^{19}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

OR^{13}, donde R^{13} es H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$S(O)_nR^{16}$, donde n es 0, 1 o 2, y R^{16} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o

$NR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, donde R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

R^2 es H o alquilo;

R^4 es H, halógeno, o alquilo;

R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno independientemente seleccionados a partir de:

H;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; y

-C(O)-R^{50}, donde R^{50} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{51} o $NR^{52}R^{53}$, donde R^{51}, R^{52} y R^{53} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

en donde cuando Y es CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 no son todos H;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo o solvato.

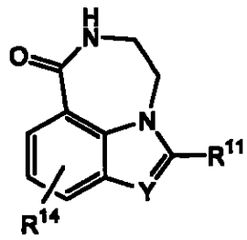
2. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^1 es no sustituido, arilo mono- o di-sustituido o heteroarilo.

3. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^4 es H o halógeno.

4. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H.

5. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde X es oxígeno.

6. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

Y es tal como definido en la afirmación 1;

R^{11} es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, nitro, amino, alquilo, arilo, heteroarilo, alkoxi, arilooxi, y grupos heteroarilooxi , en donde dichos alquilo, arilo, heteroarilo, alkoxi, arilooxi, y grupos heteroarilooxi son no

sustituidos o sustituidos con uno o mas de los sustituyentes seleccionados del halógeno, hidroxi, alkoxi inferior, ciano, nitro, y amino; y

R^{14} es H o halógeno;

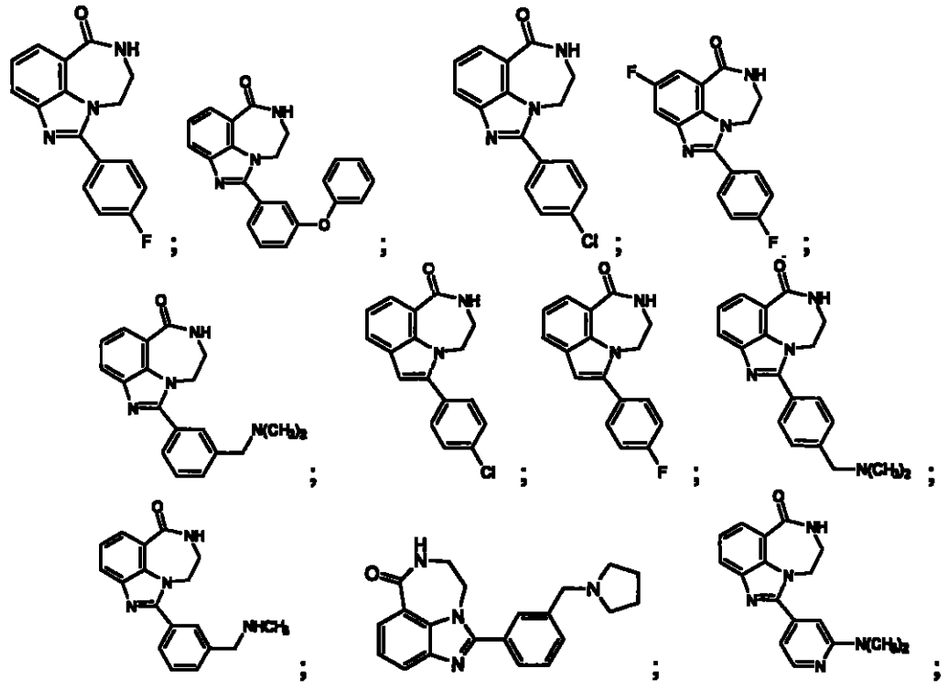
o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

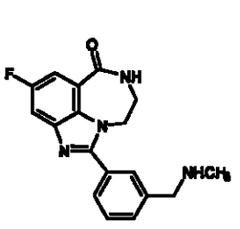
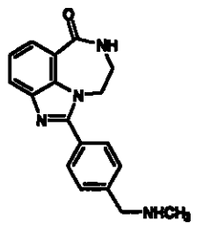
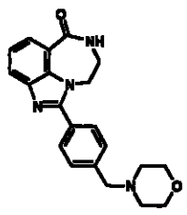
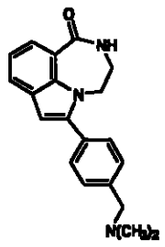
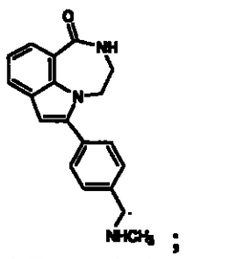
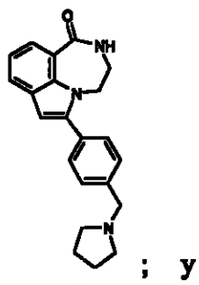
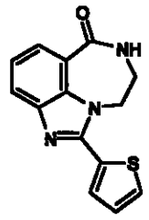
7. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 6, R^{14} es fenilo mono- o di-sustituido.

8. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, con una actividad PARP-inhibidora correspondiente a un K_i de 10 μM o menos en un ensayo inhibidor de enzima PARP.

9. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, con una actividad de potenciación citotóxica correspondiente a un PF_{50} mayor a 1 en un ensayo de potenciación citotóxica.

10. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

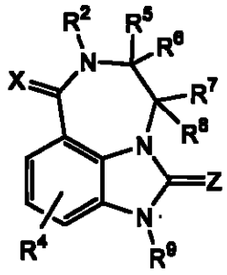


; ; ; ; ; y ;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

11. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

Z es O o S;

R^9 es H o alquilo; y

todas las demás variantes son tal como se definen en la afirmación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

12. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 11, en donde R^2 y R^9 son cada uno independientemente H o metilo, R^4 es H o halógeno, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H, y X es oxígeno.

13. Una composición farmacéutica compuesta de:

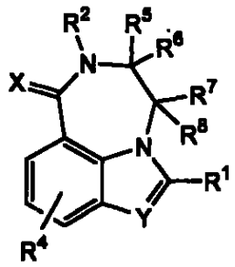
(a) una cantidad eficaz de agente inhibidor-PARP seleccionada a partir de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptadas, prodrugs, metabolito activos, y solvatos tal como se define en la afirmación 1; y

(b) un portador farmacéuticamente aceptado para dicho agente inhibidor-PARP.

14. Un método para inhibir la actividad PARP de una enzima, que consta del contacto de la enzima con una cantidad efectiva de un compuesto, y sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato como se define en la afirmación 1.
15. Un método de acuerdo a la afirmación 14, donde la enzima es poli (ADP-ribosa) polimerase o tankyrase.
16. Un método para inhibir la actividad enzimática PARP en tejido mamífero que consiste en administrarle a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato tal como se define en la afirmación 1.
17. Un método para inhibir la actividad enzimática PARP, que consta de contactar la enzima con una cantidad efectiva de un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato tal como se define en la afirmación 1.

ABSTRACTO

Los compuestos de la fórmula mostrada abajo son inhibidores poli(ADP-ribosilo)transferase:



Estos compuestos son útiles como terapéuticos en el tratamiento de cánceres y en el mejoramiento de los efectos de embolias cerebrales, traumas a la cabeza, y enfermedades neurodegenerativas.

PTO 272597

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

July 17, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/152,142***
FILING DATE: ***August 31, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. PHILLIPS
Certifying Officer

Box Provisional Patent Application
Assistant Commissioner For Patents
Washington, DC 20231

Attorney Docket No. 0075-60-US

Substitute Form PTO/SB/16

PROVISIONAL APPLICATION FOR U.S. PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 C.F.R. § 1.53(b)(2).

INVENTOR(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Stephen Evan	Webber	San Diego, CA

[X] Additional inventors are being named on the 1 separately numbered sheet(s) attached hereto.

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

TRICYCLIC INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to:

[ ] Customer Number OR — Type Customer Name Here → Place Customer Number Bar Code Label Here

[X] Individual Name	Linda S. Evans				
Company	Agouron Pharmaceuticals, Inc.				
Address	10350 North Torrey Pines Road				
City	La Jolla	State	California	Zip	92037
County	San Diego	Telephone	858-622-8864	Fax	858-622-3297

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

[X] Specification Number of Pages 106 — [ ] Small Entity Statement

[ ] Drawing(s) Number of Sheets — [ ] Other (specify)

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)

[ ] A check or money order is enclosed to cover the filing fees. The Commissioner is authorized to charge any deficiencies in the enclosed or credit any overpayment to Deposit Account Number:

[X] The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 500329

FILING FEE AMOUNT ($): $150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

[X] No.

[ ] Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Linda S. Evans

TYPED OR PRINTED NAME Linda S. Evans

REGISTRATION NO.: 33,873

DATE August 31, 1999

122 +

PROVISIONAL APPLICATION FOR U.S. PATENT COVER SHEET

INVENTOR(S) - continued from page 1		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Jayashree Girish	Tikhe	San Diego, CA
Joseph Timothy	Marakovits	San Diego, CA
Donald James	Skalitzky	San Diego, CA
Robert Arnold	Kumpf	Encinitas, CA

Express Mail mailing label number EM594812171US Date of Deposit: August 31, 1999

I hereby certify that this paper and any other papers or fees identified herein as being transmitted herewith are being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above, addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Linda S. Evans

60152142 • 082199

(27)

Attorney Docket No. 0075-60-US

UNITED STATES PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

of

Stephen Evan Webber, Jayashree Girish Tikhe, Joseph Timothy Marakovits, Donald James Skalitzky, and Robert Arnold Kumpf

for

TRICYCLIC INHIBITORS OF POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES

Agouron Pharmaceuticals, Inc.
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037

60152142 "082199

EM594812171US

60152142 - 082199

FIELD OF THE INVENTION

The invention pertains to compounds that inhibit poly(ADP-ribose) polymerases, thereby retarding the repair of damaged DNA strands, and to methods of preparing such compounds. The invention also relates to the use of such compounds in pharmaceutical compositions and therapeutic treatments useful for potentiation of anti-cancer therapies, inhibition of neurotoxicity consequent to stroke, head trauma, and neurodegenerative diseases, and prevention of insulin-dependent diabetes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Poly(ADP-ribose) polymerases (PARPs), nuclear enzymes found in almost all eukaryotic cells, catalyze the transfer of ADP-ribose units from nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) to nuclear acceptor proteins, and are responsible for the formation of protein-bound linear and branched homo-ADP-ribose polymers. Activation of PARP and resultant formation of poly(ADP-ribose) are induced by DNA strand breaks, e.g., after exposure to chemotherapy, ionizing radiation, oxygen free radicals, or nitric oxide (NO). The acceptor proteins of poly(ADP-ribose), including histones, topoisomerases, DNA and RNA polymerases, DNA ligases, and Ca^{2+}- and Mg^{2+}-dependent endonucleases, are involved in maintaining DNA integrity.

Because this cellular ADP-ribose transfer process is associated with the repair of DNA strand breakage in response to DNA damage caused by radiotherapy or chemotherapy, it can contribute to the resistance that often develops to various types of cancer therapies. Consequently, inhibition of PARP may retard intracellular DNA repair and enhance the antitumor effects of cancer therapy. Indeed, *in vitro* and *in vivo* data show that many PARP inhibitors potentiate the effects of ionizing radiation or cytotoxic drugs such as DNA methylating agents. Thus, inhibitors of the PARP enzyme are useful as adjunct cancer chemotherapeutics.

PARP inhibitors are additionally useful in therapy of cardiovascular diseases. Ischemia, a deficiency of oxygen and glucose in a part of the body, can be caused by an obstruction in the blood vessel supplying that area or a massive hemorrhage. Two severe forms, heart attack and stroke, are major killers in the developed world. Cell death results directly and also occurs when the deprived area is reperfused. PARP inhibitors are being developed to treat

60152142.0 3199

ischemia/reperfusion injuries. See, e.g., Zhang, "PARP inhibition: a novel approach to treat ischemia/reperfusion and inflammation-related injuries," *Emerging Drugs: The Prospect for Improved Medicines* (1999), Ashley Publications Ltd. Inhibition of PARP has been shown to protect against myocardial ischemia and reperfusion injury (Zingarelli et al., "Protection against myocardial ischemia and reperfusion injury by 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase," *Cardiovascular Research* (1997), 36:205-215).

Inhibitors of the PARP enzyme are also useful inhibitors of neurotoxicity consequent to stroke, head trauma, and neurodegenerative diseases. After brain ischemia, the distribution of cells with accumulation of poly(ADP-ribose), that is, the areas where PARP was activated, correspond to the regions of ischemic damage (Love et al., "Neuronal accumulation of poly(ADP-ribose) after brain ischaemia," *Neuropathology and Applied Neurobiology* (1999), 25:98-103). It has been shown that inhibition of PARP promotes resistance to brain injury after stroke (Endres et al., "Ischemic Brain Injury is Mediated by the Activation of Poly(ADP-Ribose)Polymerase," *J. Cerebral Blood Flow Metab.* (1997), 17:1143-1151; Zhang, "PARP Inhibition Results in Substantial Neuroprotection in Cerebral Ischemia," *Cambridge Healthtech Institute's Conference on Acute Neuronal Injury: New Therapeutic Opportunities*, Sept. 18-24, 1998, Las Vegas, Nevada).

The activation of PARP by DNA damage is believed to play a role in the cell death consequent to head trauma and neurodegenerative diseases, as well as stroke. DNA is damaged by excessive amounts of NO produced when the NO synthase enzyme is activated as a result of a series of events initiated by the release of the neurotransmitter glutamate from depolarized nerve terminals (Cosi et al., "Poly(ADP-Ribose) Polymerase Revisited: A New Role for an Old Enzyme: PARP Involvement in Neurodegeneration and PARP Inhibitors as Possible Neuroprotective Agents," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*. (1997), 825:366-379). Cell death is believed to occur as a result of energy depletion as NAD^+ is consumed by the enzyme-catalyzed PARP reaction.

Parkinson's disease is an example of a neurodegenerative condition whose progression may be prevented by PARP inhibition. Mandir et al. have demonstrated that mice that lack the gene for PARP are "dramatically spared" from the effects of exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), a neurotoxin that causes parkinsonism in humans and

60152142 "082199

animals (Mandir et al., "Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1999), 96:5774-5779). MPTP potently activates PARP exclusively in dopamine-containing neurons of the substantia nigra, the part of the brain whose degeneration is associated with development of parkinsonism. Hence, potent PARP inhibitors may slow the onset and development of this crippling condition.

Furthermore, inhibition of PARP should be a useful approach for treatment of conditions or diseases associated with cellular senescence, such as skin aging, through the role of PARP in the signaling of DNA damage. See, e.g., U.S. Patent No. 5,589,483.

PARP inhibition is also being studied at the clinical level to prevent development of insulin-dependent diabetes mellitus in susceptible individuals (Saldeen et al., "Nicotinamide-induced apoptosis in insulin producing cells in associated with cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase," *Mol. Cellular Endocrinol.* (1998), 139:99-107). In models of Type I diabetes induced by toxins such as streptozocin and alloxan that destroy pancreatic islet cells, it has been shown that knock-out mice lacking PARP are resistant to cell destruction and diabetes development (Pieper et al., "Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide, and cell death," *Trends Pharmacolog. Sci.* (1999), 20:171-181; Burkart et al., "Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin," *Nature Medicine* (1999), 5:314-319). Administration of nicotinamide, a weak PARP inhibitor and a free-radical scavenger, prevents development of diabetes in a spontaneous autoimmune diabetes model, the non-obese, diabetic mouse (Pieper et al., *ibid.*). Hence, potent and specific PARP inhibitors may be useful as diabetes-prevention therapeutics.

PARP inhibition is also an approach for treating inflammatory conditions such as arthritis (Szabo et al., "Protective effect of an inhibitor of poly(ADP-ribose) synthetase in collagen-induced arthritis," *Portland Press Proc.* (1998), 15:280-281; Szabo, "Role of Poly(ADP-ribose) Synthetase in Inflammation," *Eur. J. Biochem.* (1998), 350(1):1-19; Szabo et al., "Protection Against Peroxynitrite-induced Fibroblast Injury and Arthritis Development by Inhibition of Poly(ADP-ribose) Synthetase," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(7):3867-72).

The PARP family of enzymes is extensive. It has recently been shown that tankyrases, which bind to the telomeric protein TRF-1, a negative regulator of telomere length maintenance,

127

have a catalytic domain that is strikingly homologous to PARP and have been shown to have PARP activity *in vitro*. It has been proposed that telomere function in human cells is regulated by poly(ADP-ribosyl)ation. PARP inhibitors have utility as tools to study this function. Further, as a consequence of regulation of telomerase activity by tankyrase, PARP inhibitors should have utility as agents for regulation of cell life-span, e.g., for use in cancer therapy to shorten the life-span of tumor cells, or as anti-aging therapeutics, since telomere length is believed to be associated with cell senescence.

Various competitive inhibitors of PARP have been described. For example, Banasik et al. ("Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-Ribosyl)transferase," *J. Biol. Chem.* (1992) 267:1569-1575) examined the PARP-inhibiting activity of over one hundred compounds, the most potent of which were 4-amino-1,8-naphthalimide, 6(5*H*)-phenanthridone, 2-nitro-6(5*H*)-phenanthridone, and 1,5-dihydroxyisoquinoline. Griffin et al. reported the PARP-inhibiting activity for certain benzamide compounds (U.S. Patent No. 5,756,510; see also "Novel Potent Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)," *Anti-Cancer Drug Design* (1995), 10:507-514), benzimidazole compounds (International Publication No. WO 97/04771), and quinalozinone compounds (International Publication No. WO 98/33802). Suto et al. reported PARP inhibition by certain dihydroisoquinoline compounds ("Dihydroisoquinolines: The Design and Synthesis of a New Series of Potent Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase," *Anti-Cancer Drug Design* (1991), 7:107-117). Griffin et al. have reported other PARP inhibitors of the quinazoline class ("Resistance-Modifying Agents. 5. Synthesis and Biological Properties of Quinazoline Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)," *J. Med. Chem.* (1998) 41:5247-5256). International Publication Nos. WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, and WO 99/11649 describe various PARP-inhibiting compounds. Furthermore, certain tricyclic PARP inhibitors are described in commonly owned U.S. Provisional Application No. 60/115,431, filed January 11, 1999, in the name of Webber et al., the disclosure of which is incorporated by reference herein.

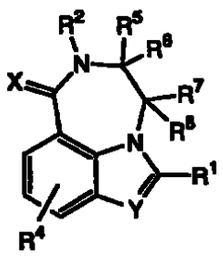
Nonetheless, there is still a need for small-molecule compounds that are active PARP inhibitors, especially those that have physical, chemical, and pharmacokinetic properties desirable for therapeutic applications.

501521+2 .0831

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus, an object of the invention is to discover small-molecule PARP-inhibiting compounds. Another object is to discover such compounds having properties advantageous for therapeutic uses.

The compounds of the general formula I have been discovered to be effective PARP inhibitors:



(I)

wherein:

X is O or S;

Y is N or CR^3, where R^3 is: H;

halogen;

cyano;

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino, and alkoxy, alkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and optionally substituted amino and ether groups (such as O-aryl)); or

$-C(W)-R^{20}$, where W is O or S, and R^{20} is: H; OH; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, O-alkyl, or O-aryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halo, hydroxy, nitro, cyano, and amino); or $NR^{27}R^{28}$, where R^{27} and R^{28} are each independently H; OH; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or

501521142.082119

60152142 .083119

substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups);

$-CR^{29}=N-R^{30}$, where R^{29} is H or an optionally substituted amino (e.g., dialkylamino), alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino), and R^{30} is H, OH, an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, O-alkyl, or O-aryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino), or $NR^{31}R^{32}$, where R^{31} and R^{32} are each independently H, OH, or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups);

R^1 is

H;

halogen;

cyano;

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, and heteroaryloxy groups unsubstituted or substituted with one or

more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, lower alkoxy, trifluoromethyl, and alkylcarbonyl);

$C(O)R^{12}$, where R^{12} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino); or OR^{19} or $NR^{21}R^{22}$, where R^{19}, R^{21} and R^{22} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups);

OR^{13}, where R^{13} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino);

$S(O)_nR^{16}$, where n is 0, 1 or 2, and R^{16} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and amino); or $NR^{23}R^{24}$, where R^{23} and R^{24} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents

60152142.082199

selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups); or

$NR^{17}R^{18}$, where R^{17} and R^{18} are each independently: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups); or $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, where R^{25} and R^{26} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, trifluoromethyl, alkyl and aryl groups);

R^2 is H or alkyl;

R^4 is H, halogen or alkyl;

R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from:

H;

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and amino, and alkoxy, alkyl, and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, and optionally substituted amino and ether groups (such as O-aryl)); and

$-C(O)-R^{50}$, where R^{50} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and amino); or OR^{51} or $NR^{52}R^{53}$, where R^{51}, R^{52} and R^{53} are each independently H or an optionally

60152142 "082199

substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group (e.g., unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and amino, and alkyl and aryl groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and optionally substituted amino groups);

where when Y is CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are not all H.

The invention is also directed to pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, active metabolites, and solvates of compounds of formula I.

Preferably, the compounds of formula I have a PARP-inhibiting activity corresponding to a K_i of 10 μM or less in the PARP enzyme inhibition assay.

The present invention is also directed to pharmaceutical compositions each comprising an effective PARP-inhibiting amount of an agent selected from compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, active metabolites, and solvates, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The present invention is also directed to a method of inhibiting PARP enzyme activity, comprising contacting the enzyme with an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof. The invention is also directed to therapeutic methods comprising inhibiting PARP enzyme activity in the relevant tissue of a patient by administering a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

Other embodiments, objects and advantages of the invention will become apparent from the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION AND PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

PARP-Inhibiting Agents:

In accordance with a convention used in the art, the symbol  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure. In accordance with another convention, in some structural formulae herein the carbon atoms and their bound hydrogen atoms are not explicitly depicted,

6 1521420 .0831 9

e.g.,  represents a methyl group,  represents an ethyl group,  represents a cyclopentyl group, etc.

As used herein, the term "alkyl" means a branched- or straight-chained (linear) paraffinic hydrocarbon group (saturated aliphatic group) having from 1 to 16 carbon atoms in its chain, which may be generally represented by the formula C_kH_{2k+1}, where k is an integer of from 1 to 10. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, and hexyl, and the simple aliphatic isomers thereof. A "lower alkyl" is intended to mean an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms in its chain.

The term "alkenyl" means a branched- or straight-chained olefinic hydrocarbon group (unsaturated aliphatic group having one or more double bonds) containing 2 to 10 carbons in its chain. Exemplary alkenyls include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutenyl, and the various isomeric pentenyls and hexenyls (including both cis and trans isomers).

The term "alkynyl" means a branched or straight-chained hydrocarbon group having one or more carbon-carbon triple bonds and from 2 to 10 carbon atoms in its chain. Exemplary alkynyls include ethynyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, and 1-methyl-2-butynyl.

The term "carbocycle" refers to a saturated, partially saturated, unsaturated, or aromatic, monocyclic or fused or non-fused polycyclic, ring structure having only carbon ring atoms (no heteroatoms, i.e., non-carbon ring atoms). Exemplary carbocycles include cycloalkyl, aryl, and cycloalkyl-aryl groups.

The term "heterocycle" refers to a saturated, partially saturated, unsaturated, or aromatic, monocyclic or fused or non-fused polycyclic, ring structure having one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Exemplary heterocycles include heterocycloalkyl, heteroaryl, and heterocycloalkyl-heteroaryl groups.

A "cycloalkyl group" is intended to mean a non-aromatic monovalent, monocyclic or fused polycyclic, ring structure having a total of from 3 to 18 carbon ring atoms (but no heteroatoms). Exemplary cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, phenanthrenyl, and like groups.

60152402.083119

60152142 - 082199

A "heterocycloalkyl group" is intended to mean a non-aromatic monovalent, monocyclic or fused polycyclic, ring structure having a total of from 3 to 18 ring atoms, including 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. Illustrative examples of heterocycloalkyl groups include pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, aziridinyl, and like groups.

The term "aryl" means an aromatic monocyclic or fused polycyclic ring structure having a total of from 4 to 18 ring carbon atoms (no heteroatoms). Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, anthracenyl, and the like.

A "heteroaryl group" is intended to mean an aromatic monovalent, monocyclic or fused polycyclic, ring structure having from 4 to 18 ring atoms, including from 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. Illustrative examples of heteroaryl groups include pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, furyl, pyridinyl, pyrazinyl, triazolyl, tetrazolyl, indolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, and the like.

An "amine" or "amino group" is intended to mean the radical $-NH_2$, and "optionally substituted" amines refers to $-NH_2$ groups wherein none, one or two of the hydrogens is replaced by a suitable substituent. Disubstituted amines may have substituents that are bridging, i.e., form a heterocyclic ring structure that includes the amine nitrogen. An "alkylamino group" is intended to mean the radical $-NHR_a$, where R_a is an alkyl group. A "dialkylamino group" is intended to mean the radical $-NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently an alkyl group.

The term "optionally substituted" is intended to indicate that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents, unless the optional substituents are expressly specified, in which case the term indicates that the group is unsubstituted or substituted with the specified substituents. Unless indicated otherwise (e.g., by indicating that a specified group is unsubstituted), the various groups defined above may be generally unsubstituted or substituted (i.e., they are optionally substituted) with one or more suitable substituents.

The term "substituent" or "suitable substituent" is intended to mean any substituent for a group that may be recognized or readily selected by the artisan, such as through routine testing, as being pharmaceutically suitable. Illustrative examples of suitable substituents include hydroxy, halogen (F, Cl, I, or Br), oxo, alkyl, acyl, sulfonyl, mercapto, nitro, alkylthio, alkoxy,

cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, carboxy, amino (primary, secondary, or tertiary), carbamoyl, aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, heteroarylthio, and the like (e.g., as illustrated by the exemplary compounds described herein).

Preferred optional substituents for alkyl and aryl groups in the compounds of the invention include halogens and aryl groups. Substituted alkyl groups include perfluoro-substituted alkyls, and optional substituents for alkyl and aryl moieties include halogen; lower alkyl optionally substituted by -OH, $-NH_2$, or halogen; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CO_2H$; O-lower alkyl; aryl; -O-aryl; aryl-lower alkyl; $-OCHF_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OCH_2CONR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-SO_2R^aR^b$, where R^a and R^b are each independently H, lower alkyl, or aryl; and the like. Aryl moieties may also be optionally substituted by two substituents forming a bridge, for example $-O-(CH_2)_z-O-$, where z is an integer of 1, 2, or 3.

A "prodrug" is intended to mean a compound that is converted under physiological conditions or by solvolysis, or metabolically, to a specified compound that is pharmaceutically active.

An "active metabolite" is intended to mean a pharmacologically active product produced through metabolism in the body of a specified compound. Metabolic products of a given compound may be identified using techniques generally known in the art for determining metabolites and assaying them for their activity using techniques such as those described below.

A "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

A "pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free-acid or base form of the specified compound and that is pharmaceutically suitable. Examples of pharmaceutically acceptable salts include sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates,

60152142 . 3199

hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycollates, tartrates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

If an inventive compound is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free base with: an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acid such as glucuronic acid or galacturonic acid; alpha-hydroxy acid such as citric acid or tartaric acid; amino acid such as aspartic acid or glutamic acid; aromatic acid such as benzoic acid or cinnamic acid; sulfonic acid such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid; or the like.

S 152142.08169

If an inventive compound is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include: organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine; ammonia; primary, secondary, and tertiary amines; and cyclic amines, such as piperidine, morpholine, and piperazine; as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium.

In the case of compounds, salts, or solvates that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds, salts, and solvates may exist in different crystalline or polymorph forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

In some cases, the inventive compounds will have chiral centers. When chiral centers are present, the inventive compounds may exist as single stereoisomers, racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates, and mixtures thereof are intended to be within the broad scope of the generic structural formulae (unless otherwise indicated). Preferably, however, the inventive compounds are used in essentially optically pure form (as generally understood by those skilled in the art, an optically pure

6 0315214 0831 9

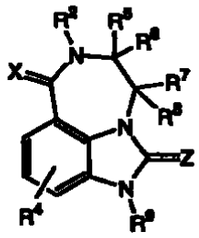
compound is one that is enantiomerically pure). Preferably, the compounds of the invention are at least 90% of the desired single isomer (80% enantiomeric excess), more preferably at least 95% (90% e.e.), even more preferably at least 97.5% (95% e.e.), and most preferably at least 99% (98% e.e.).

The tautomeric forms of the compounds of formula I are also intended to be covered by the depicted general formula. For example, when R^1 is OH or SH and Y is N, the tautomeric forms of formula I are available.

Preferred R^1 groups for compounds of formula I include unsubstituted, mono- and di-substituted aryl and heteroaryl groups; and alkyl groups unsubstituted or substituted with optionally substituted aryl or heteroaryl groups. Also preferred are compounds wherein R^1 is: $C(O)R^{12}$, where R^{12} is alkyl; or $S(O)_nR^{16}$, where R^{16} is H or alkyl and n is 0, 1, or 2 (the sulfur atom is partially or fully oxidized). R^2 is preferably H or lower alkyl. R^4 is preferably H or halogen. R^5, R^6, R^7, and R^8 are each preferably H or an optionally substituted alkyl or acyl group.

In other preferred embodiments of the formula I, R^1 is optionally substituted aryl or heteroaryl; R^2 is H; R^4 is H or halogen; R^5, R^6, R^7, and R^8 are each H; and X is oxygen.

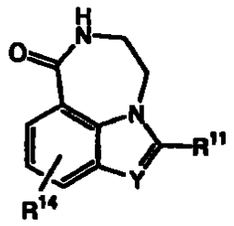
In other preferred embodiments of formula I, R^1 is OH or SH, and Y is N. More preferably, such compounds are the tautomers of formula I represented by formula II, where Z is O or S, R^9 is H or alkyl, and all other variables have the definitions given above:



(II)

In preferred embodiments of formula II, R^2 and R^9 are each independently H or methyl, R^4 is H or halogen, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each H, and X is oxygen.

In further preferred embodiments, the PARP-inhibiting compounds are represented by formula III:



(III)

wherein:

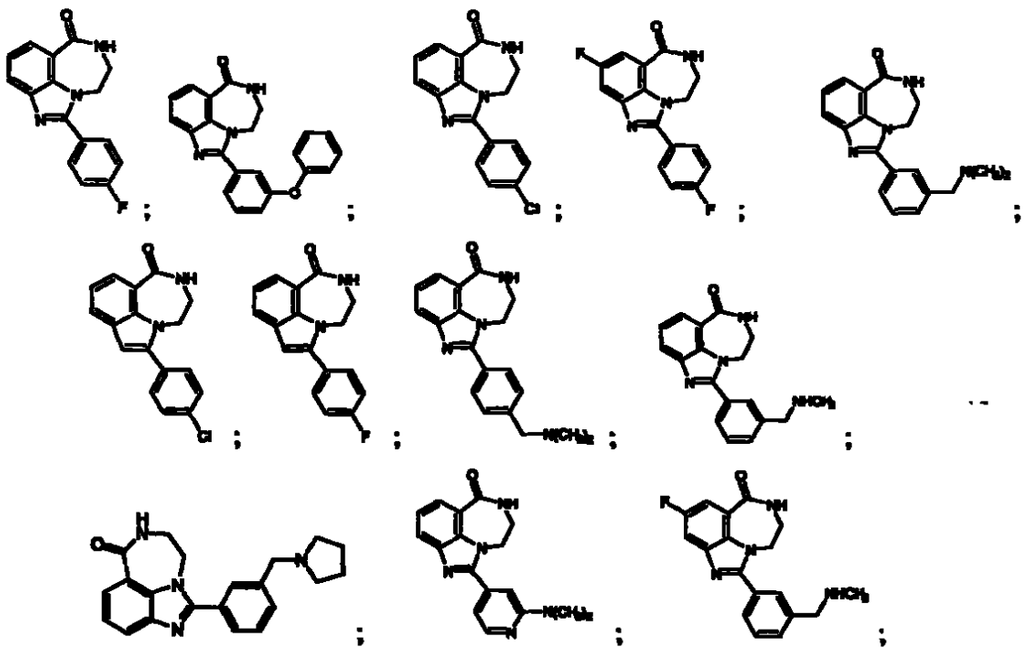
Y is as defined above;

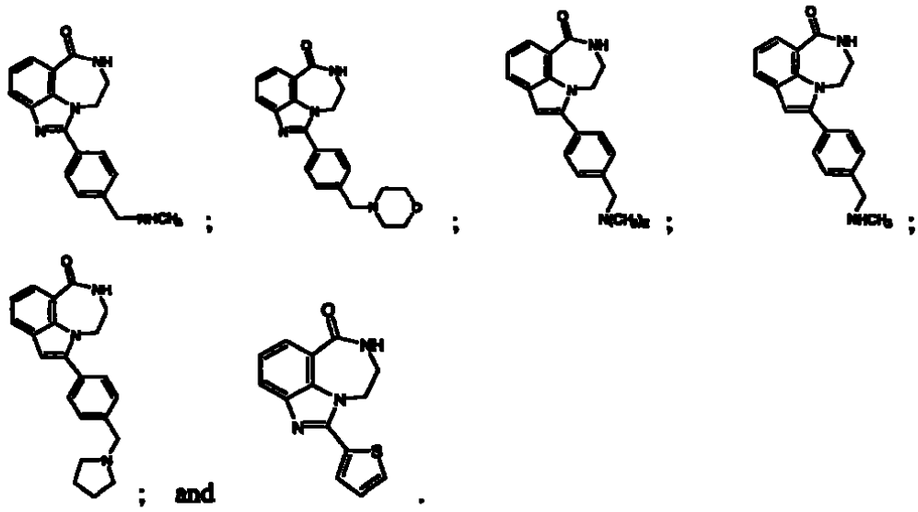
R^{11} is an aryl or heteroaryl group unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, and amino, and alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy, and heteroaryloxy groups unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, lower alkoxy, cyano, nitro, and amino; and

R^{14} is H or halogen.

In preferred embodiments of formula III, R^{11} is mono- or di-substituted phenyl.

Preferred species of the invention include:





; and .

Pharmaceutical Methods and Compositions:

The invention is also directed to a method of inhibiting PARP enzyme activity, comprising contacting the enzyme with an effective amount of a compound of formula I, II, or III, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof (collectively, "agents"). For example, PARP activity may be inhibited in mammalian tissue by administering such an agent.

"Treating" or "treatment" is intended to mean mitigating or alleviating an injury or a disease condition in a mammal, such as a human, that is mediated by the inhibition of PARP activity, such as by potentiation of anti-cancer therapies or inhibition of neurotoxicity consequent to stroke, head trauma, and neurodegenerative diseases. Types of treatment include: (a) as a prophylactic use in a mammal, particularly when the mammal is found to be predisposed to having the disease condition but not yet diagnosed as having it; (b) inhibition of the disease condition; and/or (c) alleviation, in whole or in part, of the disease condition.

The invention also provides therapeutic interventions appropriate in disease or injury states where PARP activity is deleterious to a patient. For example, the tricyclic compounds of the invention are useful for treating cancer, inflammation, the effects of heart attack, stroke, head trauma and neurodegenerative disease, and diabetes.

One treatment method involves improving the effectiveness of a cytotoxic drug and/or radiotherapy administered to a mammal in the course of therapeutic treatment, comprising administering to the mammal an effective amount of a PARP-inhibiting agent (compound,

60152142 .083199

pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate) in conjunction with administration of the cytotoxic drug (e.g., topotecan, irinotecan, temozolimide) and/or radiotherapy. The agents of the invention preferably have a cytotoxicity potentiation activity corresponding to a PF_{50} of greater than 1 in the cytotoxicity potentiation assay.

The PARP-inhibiting agents may also be advantageously used in a method for reducing neurotoxicity consequent to stroke, head trauma, and neurodegenerative diseases in a mammal by administering a therapeutically effective amount of an inventive agent to the mammal.

The PARP-inhibiting agents of the invention may also be used in a method for delaying the onset of cell senescence associated with skin aging in a human, comprising administering to fibroblast cells in the human an effective PARP-inhibiting amount of an agent.

Further, the agents may also be used in a method for helping prevent the development of insulin-dependent diabetes mellitus in a susceptible individual, comprising administering a therapeutically effective amount of an agent.

Additionally, the agents may also be employed in a method for treating an inflammatory condition in a mammal, comprising administering a therapeutically effective amount of an agent to the mammal.

Moreover, the agents may also be used in a method for treating cardiovascular disease in a mammal, comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a PARP-inhibiting agent. More particularly, a therapeutic intervention method provided by the present invention is a cardiovascular therapeutic method for protecting against myocardial ischemia and reperfusion injury in a mammal, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of formula I, II, or III or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

The activity of the inventive agents as inhibitors of PARP activity may be measured by any of the suitable methods known or available in the art, including by *in vivo* and *in vitro* assays. An example of a suitable assay for activity measurements is the PARP enzyme inhibition assay described herein.

Administration of the compounds of the formula I, II, or III and their pharmaceutically acceptable prodrugs, salts, active metabolites, and solvates may be performed according to any of the generally accepted modes of administration available in the art. Illustrative examples of

60152142 080199

suitable modes of administration include intravenous, oral, nasal, parenteral, topical, transdermal, and rectal delivery. Oral and intravenous delivery are preferred.

An inventive agent may be administered as a pharmaceutical composition in any pharmaceutical form recognizable to the skilled artisan as being suitable. Suitable pharmaceutical forms include solid, semisolid, liquid, or lyophilized formulations, such as tablets, powders, capsules, suppositories, suspensions, liposomes, and aerosols. Pharmaceutical compositions of the invention may also include suitable excipients, diluents, vehicles, and carriers, as well as other pharmaceutically active agents (including other PARP-inhibiting agents), depending upon the intended use.

Acceptable methods of preparing suitable pharmaceutical forms of the compositions are generally known or may be routinely determined by those skilled in the art. For example, pharmaceutical preparations may be prepared following conventional techniques of the pharmaceutical chemist involving steps such as mixing, granulating, and compressing when necessary for tablet forms, or mixing, filling, and dissolving the ingredients as appropriate to give the desired products for intravenous, oral, parenteral, topical, intravaginal, intranasal, intrabronchial, intraocular, intraaural, and/or rectal administration.

Solid or liquid pharmaceutically acceptable carriers, diluents, vehicles, or excipients may be employed in the pharmaceutical compositions. Illustrative solid carriers include starch, lactose, calcium sulphate dihydrate, terra alba, sucrose, talc, gelatin, pectin, acacia, magnesium stearate, and stearic acid. Illustrative liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline solution, and water. The carrier or diluent may include a suitable prolonged-release material, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. When a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, elixir, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid (e.g., solution), or a nonaqueous or aqueous liquid suspension.

A dose of the pharmaceutical composition contains at least a therapeutically effective amount of a PARP-inhibiting agent (i.e., a compound of formula I, II, or III, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof), and preferably contains one or more pharmaceutical dosage units. The selected dose may be administered to a mammal, for example, a human patient, in need of treatment of a condition mediated by inhibition of PARP activity, by any known or suitable method of administering the dose,

60152142.0 3199

including: topically, for example, as an ointment or cream; orally; rectally, for example, as a suppository; parenterally by injection; or continuously by intravaginal, intranasal, intrabronchial, intraaural, or intraocular infusion. A "therapeutically effective amount" is intended to mean the amount of an agent that, when administered to a mammal in need thereof, is sufficient to effect treatment for injury or disease condition mediated by inhibition of PARP activity. The amount of a given agent of the invention that will be therapeutically effective will vary depending upon factors such as the particular agent, the disease condition and the severity thereof, the identity of the mammal in need thereof, which amount may be routinely determined by artisans.

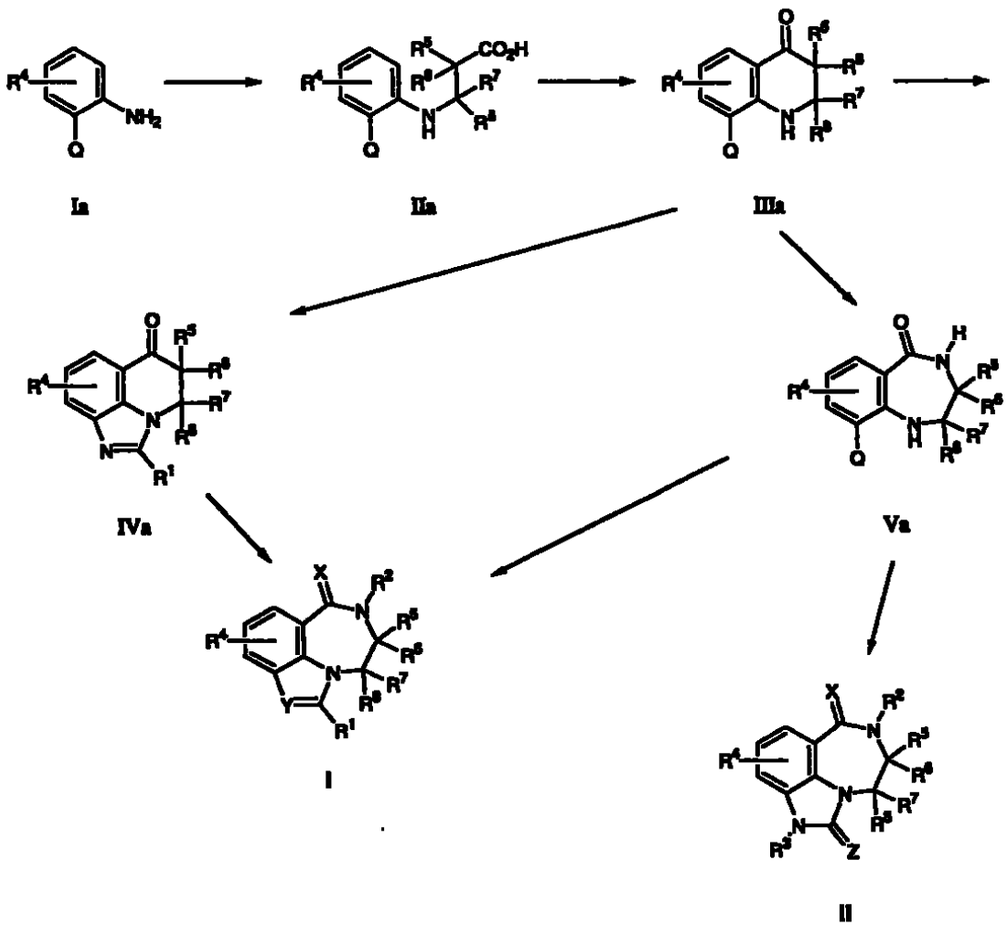
It will be appreciated that the actual dosages of the PARP-inhibiting agents used in the pharmaceutical compositions of this invention will be selected according to the properties of the particular agent being used, the particular composition formulated, the mode of administration and the particular site, and the host and condition being treated. Optimal dosages for a given set of conditions can be ascertained by those skilled in the art using conventional dosage-determination tests. For oral administration, e.g., a dose that may be employed is from about 0.001 to about 1000 mg/kg body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals.

Synthetic Processes:

The PARP-inhibiting agents of the invention may be synthesized according to the processes described below, such as the one of the following general processes.

6015142 .0831 9

General Process A

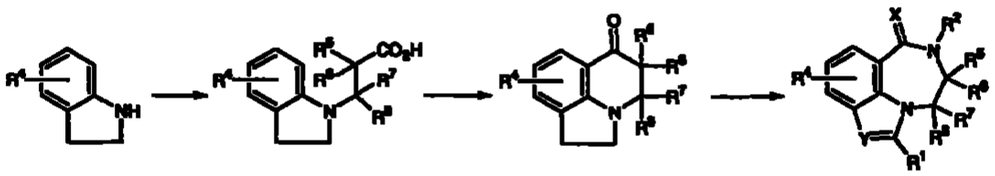


Ia IIa IIIa IVa Va I II

In this process, an ortho-substituted-aniline (Ia) is alkylated to an N-substituted intermediate (IIa), which can be further converted to cyclic ketone (IIIa). The ketone (IIIa) can be transformed to a compound of formula I via alternative routes. When Q is a nitro group, it can be reduced to the corresponding amine and further used in a reaction with an acid chloride to provide tricyclic ketone intermediate (IVa). Ring expansion of (IVa) yields a tricyclic amide with formula I (Y = N, X = O), which may be further derivatized. A more preferred and alternative route for the conversion of a ketone (IIIa) to I (Y = N) or II (Z = O, S) involves first performing the ring expansion step to yield intermediate amide (Va), followed by reduction of the nitro group and cyclization with an acid chloride, aldehyde, or any reagent used to form a urea or thiourea. The product formed may also be further derivatized. For intermediate (IIIa)

when Q is an appropriate leaving group, however, it can be transformed to an acetylene derivative (Va) where Q is C≡C-R_1, which is further converted to I (Y = CH). The product formed may also be further derivatized.

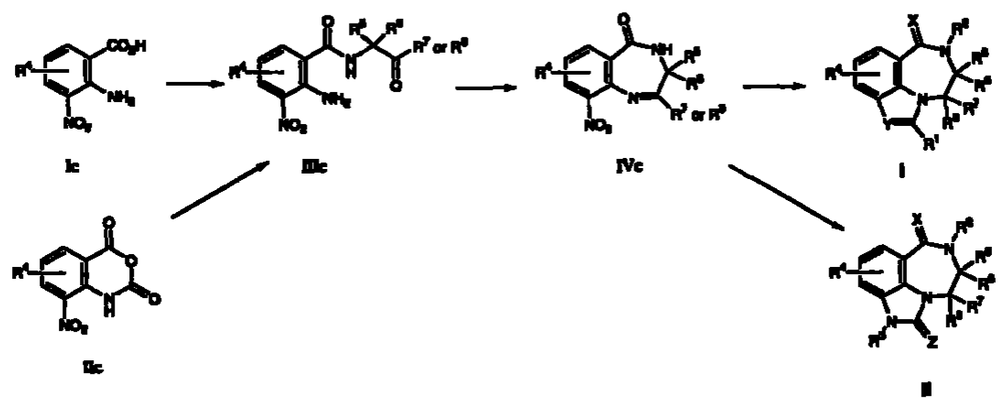
General Process B



Ib IIb IIIb I

Under this reaction scheme, an indoline (Ib) is alkylated to the N-substituted intermediate (IIb), which is further converted to tricyclic ketone (IIIb). The tricyclic ketone (IIIb) is exposed to conditions for ring expansion and oxidized to yield compounds of formula I (Y = CH), which may be further derivatized.

General Process C

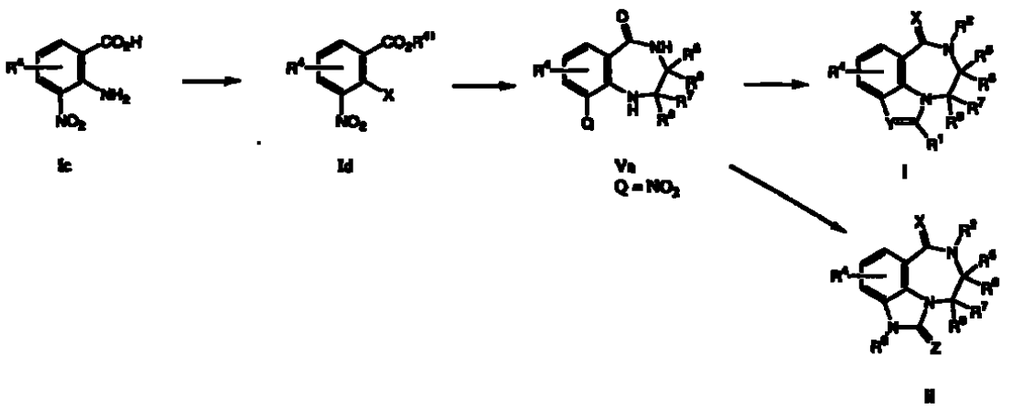


Ic IIIc IVc I

IIc II

In this process, a nitro-anthranilic acid (Ic) or nitro-isotoic anhydride (IIc) is transformed to an intermediate amino acylbenzamide (IIIc). This intermediate is further transformed to the ortho-nitro cyclic imine (IVc). The imine and nitro functionalities are concomitantly reduced followed by cyclization with an acid chloride, aldehyde, or reagent used to form a urea or thiourea yielding compounds of formula I (Y = N) or II (Z = O, S).

General Process D

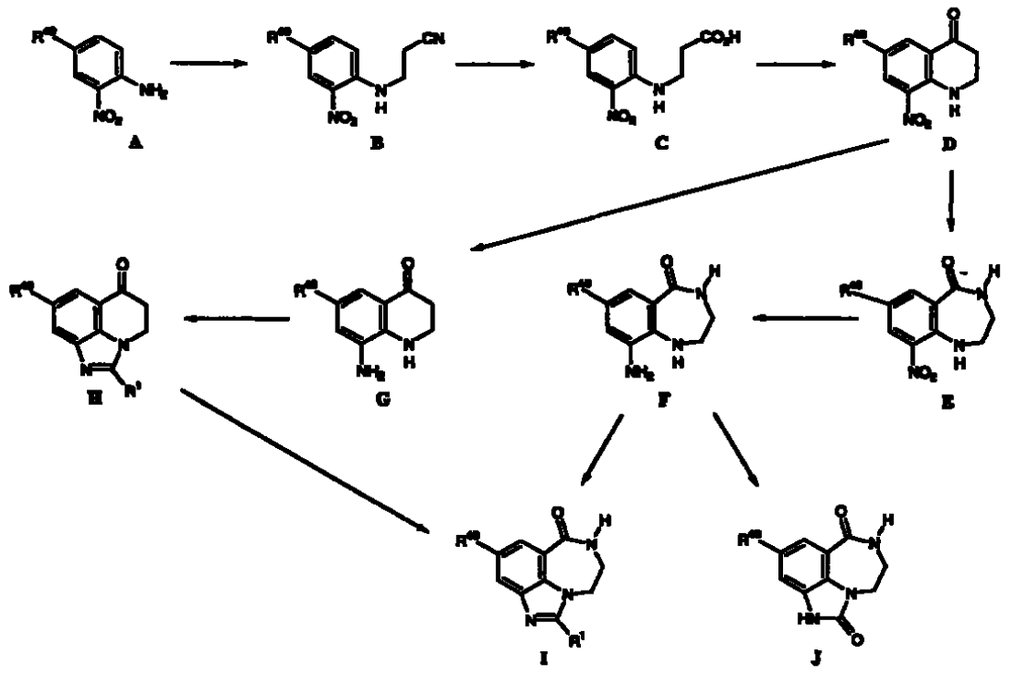


Ic Id Va, Q = NO_2 I II

Compounds of formula I (Y = N) or II (Z = O, S) can also be prepared via an alternative route from intermediate Va (Q = NO_2). Nitro-anthranilic acid (Ic) is first converted to nitro-benzoic acid ester (Id), where X is a halide or an appropriate leaving group, followed by cyclization to Va with an appropriate ethylenediamine.

More particularly, the following reaction schemes are useful in the preparation of the illustrated compounds of the invention.

Scheme 1:

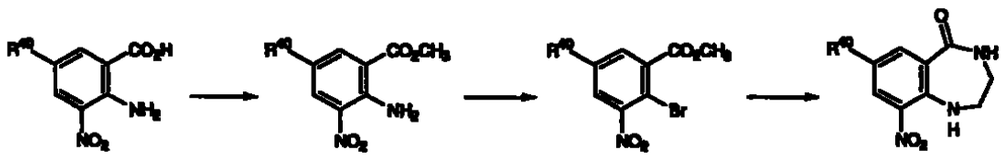


A B C D E F G H I J

60152142 - 082199

In this scheme, 2-nitroaniline A (R^{40} = H, F) is N-alkylated with acrylonitrile to yield B. The nitrile group of B is hydrolyzed to carboxylic acid C, which is subjected to Friedel-Craft-type intramolecular cyclization conditions to form ketone D. Nitro-ketone D is reduced to the diamino-ketone G, which undergoes cyclization to H (R^1 = aryl, alkyl) when exposed to an acid chloride or aldehyde. Tricyclic ketone H can be transformed via a Schmidt-type reaction with NaN_3 and acid to tricyclic lactam I. Alternatively and preferable, nitro-ketone D is first transformed to tricylic lactam E via the Schmidt reaction, reduced to diamino-lactam F, and further exposed to an acid chloride, aldehyde, CS_2, thiophosgene, thiocarbonyl diimidazole or equivalent reagent to form I (R^1 = aryl, alkyl, SH). Diamino-lactam F may also be converted to tricyclic lactam J when exposed to phosgene, carbonyl diimidazole or equivalent reagent. In all cases, I may be optionally modified at R^1.

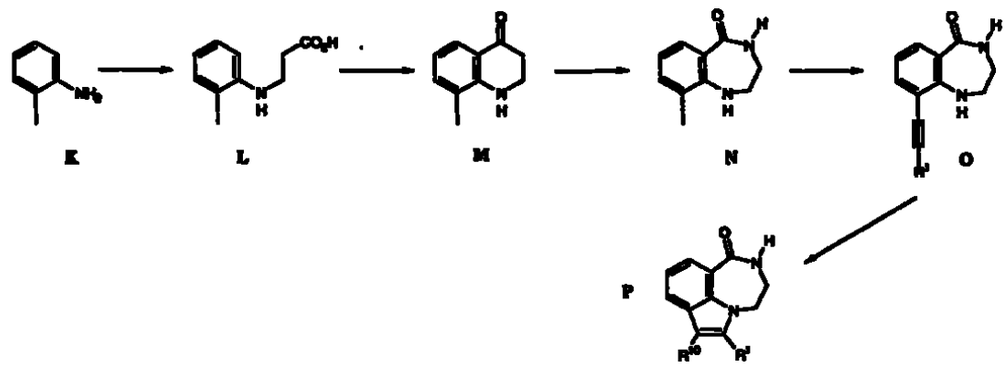
Scheme 1a: Alternative Route to intermediate E



Z FF GG E

In this scheme, 3-nitroanthranilic acid Z (R^{40} = H) is converted to methyl ester FF (R^{40} = H). Diazotization of the amino group of FF (R^{40} = H) and halogenation transforms it into bromide GG (R^{40} = H). The cyclic lactam E (R^{40} = H) is formed by displacement of the bromide and subsequent cyclization with ethylene diamine.

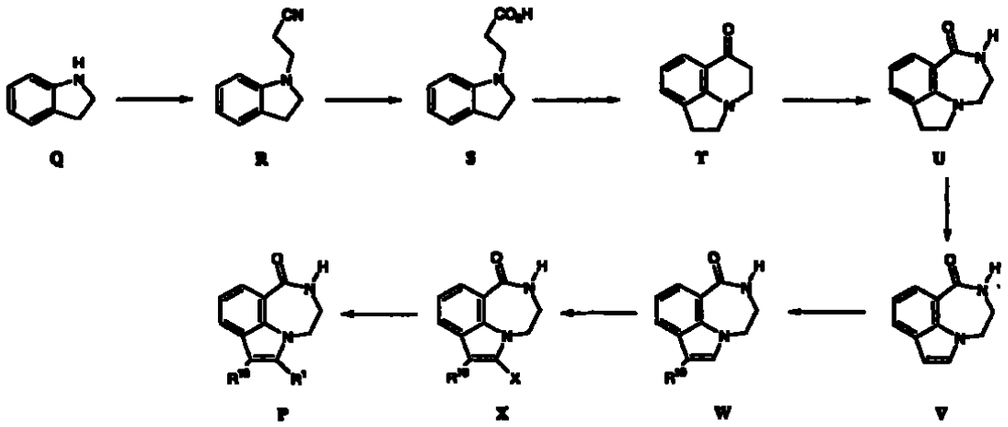
Scheme 2:



K L M N O P

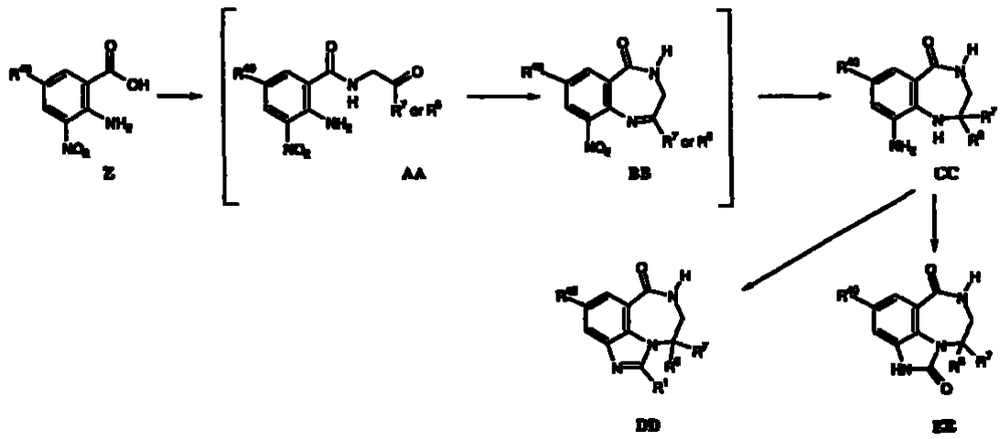
Here, 2-iodoaniline K is N-alkylated with β-propiolactone to yield L, which is subjected to Friedel-Craft-type intramolecular cyclization conditions to form ketone M. Iodo-ketone M is transformed to iodo-lactam N via a Schmidt-type reaction with NaN_3 and acid. Intermediate N is converted to the corresponding substituted acetylene O, where R^1 is aryl, alkyl, H or $-Si(alkyl)_3$, using a metal-catalyzed reaction, typically employing both palladium and copper(I). Tricyclic lactam P is formed by further exposing acetylene O to a metal-catalyzed reaction, typically using palladium. P is optionally modified at R^1 and R^{10}.

Scheme 3:



In this scheme, indoline Q is N-alkylated with acrylonitrile to yield R. The nitrile group of R is hydrolyzed to carboxylic acid S, which is subjected to Friedel-Craft-type intramolecular cyclization conditions to form ketone T. Tricyclic ketone T is exposed to Schmidt-type ring-expansion reaction conditions with NaN_3 and acid to form tricyclic lactam U. Intermediate U is oxidized to produce V, which can then be further modified. For example, V can be halogenated or formylated to W, where R^{10} = I, CHO. In all cases W is optionally modified at R^{10}. Product W may also be halogenated to product X, where the formula variable X is iodine. Product X can be transformed via a metal-catalyzed reaction (typically with palladium as catalyst) into a number of different tricyclic lactams P where R^1 is aryl, etc. P may be optionally modified at R^1 and R^{10}.

Scheme 4:



In this scheme, 3-nitroanthranilic acid Z (R^{40} = H) is converted sequentially to intermediate amide AA and cyclic imine BB, which are usually not isolated, but further subjected to hydrogenation to form cyclic diamino-lactam CC where R^7 or R^8 is H, alkyl, or aryl. When CC (one of R^7 and R^8 must be H) is further exposed to an acid chloride, aldehyde, CS_2, thiophosgene, thiocarbonyl diimidazole or equivalent reagent, tricyclic lactam DD is formed (R^1 = aryl, alkyl, SH; R^7 or R^8 = H, alkyl, or aryl.). Diamino-lactam CC may also be converted to tricyclic lactam EE when exposed to phosgene, carbonyl diimidazole or equivalent reagent. In all cases DD and EE are optionally modified at R^1, R^7, and/or R^8.

Examples

The invention is further illustrated by reference to the following specific examples. Unless otherwise indicated, all percentages and parts are by weight, and all temperatures are in degrees Celsius. In the following examples, the structures of the compounds were confirmed by one or more of the following: proton magnetic resonance spectroscopy, infrared spectroscopy, elemental microanalysis, mass spectrometry, thin layer chromatography, high performance liquid chromatography, and melting point.

Proton magnetic resonance (^{1}H NMR) spectra were determined using a 300 megahertz Tech-Mag, Bruker Avance 300DPX, or Bruker Avance 500 DRX spectrometer operating at a field strength of 300 or 500 megahertz (MHz). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) downfield from an internal tetramethylsilane standard. Alternatively, ^{1}H NMR spectra

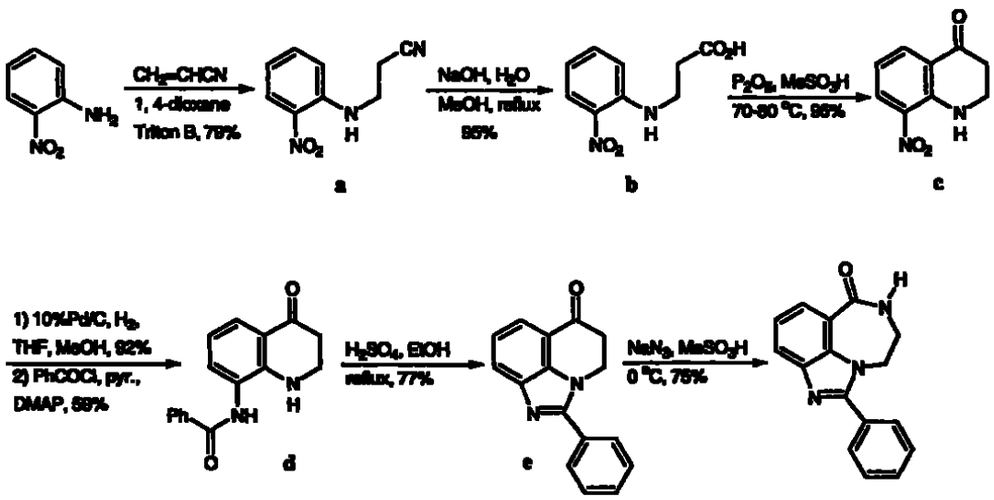
60152142.083119

were referenced to residual protic solvent signals as follows: $CHCl_3$ = 7.26 ppm; DMSO = 2.49 ppm; C_6HD_5 = 7.15 ppm. Peak multiplicities are designated as follows: s = singlet; d = doublet; dd = doublet of doublets; t = triplet; q = quartet; br = broad resonance; and m = multiplet. Coupling constants are given in Hertz (Hz). Infrared absorption (IR) spectra were obtained using a Perkin-Elmer 1600 series or a Midac Corporation FTIR spectrometer. Elemental microanalyses were performed by Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) or Galbraith Laboratories (Nashville, TN), and gave results for the elements stated within ±0.4% of the theoretical values. Flash column chromatography was performed using Silica gel 60 (Merck Art 9385). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using precoated sheets of Silica 60 F_{254} (Merck Art 5719). Analytical HPLC was performed using a Hewlett Packard (HP) Series 1100 Quaternary system, equipped with an HP 1100 variable wavelength detector set at 254 nm; sensitivity 0.02 to 50 AUFS. A Pheomenex Prodigy 5 ODS (3) column (250 mm x 4.6 mm; 5 μm) was used. Typically, a gradient mobile phase starting with 90% H_2O with 0.1% TFA, 10% CH_3CN with 0.1% TFA up to 20 minutes (min), then 35% H_2O with 0.1% TFA, 65% CH_3CN with 0.1% TFA up to 25 min, then 10% H_2O with 0.1% TFA, 90% CH_3CN with 0.1% TFA thereafter was used. Flow rate = 1 mL/min. Preparative HPLC was performed using a Gilson Model 806 Manometric module, equipped with a Gilson 811c dynamic mixer, two Gilson Model 306 pumps, a Gilson 215 liquid handler, and a Gilson Model 119 UV/visible detector set at 214 or 220 and 254 nm; sensitivity 0.02 to 50 AUFS. A Metasil AQ C18 column (250 mm x 212 mm; 10 μm) was used. Typically a gradient mobile phase, starting with 90% H_2O with 0.1% TFA, 10% CH_3CN with 0.1% TFA up to 2 min, then reaching 35% H_2O with 0.1% TFA, 65% CH_3CN with 0.1% TFA after 22 min or 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN up to 2 min, then reaching 100% CH_3CN after 22 min, was used. Flow rate = 25 mL/min. Melting points (mp) were determined on a MelTemp apparatus and are uncorrected. All reactions were performed in septum-sealed flasks under a slight positive pressure of argon, unless otherwise noted. All commercial solvents were reagent-grade or better and used as supplied.

The following abbreviations may be used herein: Et_2O (diethyl ether); DMF (*N,N*-dimethylformamide); DMSO (dimethylsulfoxide); MeOH (methanol); EtOH (ethanol); EtOAc (ethyl acetate); THF (tetrahydrofuran); Ac (acetyl); Me (methyl); Et (ethyl); and Ph (phenyl).

60152142 .083119

Example 1: 1-Phenyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



(a) Intermediate a - 3-(2-Nitrophenylamino)-propionitrile (Maryanoff et al., *J. Med. Chem.* 38, 16 (1995)):

2-Nitroaniline (22.4 g, 159 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (160 mL). Acrylonitrile (12.68 mL, 190 mmol) was added to the reaction flask followed by 0.50 mL of benzyltrimethylammonium hydroxide, 40 wt. % solution in methanol (Triton B). The slightly exothermic reaction was allowed to stir for 1 hour (h), after which the solvent was removed *in vacuo*. The crude solid was triturated with Et_2O to remove some of the dark color. The product was recrystallized with EtOAc to give 24.07 g (79% yield) of an orange solid: mp = 112-115°C (Lit. 109-112°C (Kamenka et al., *J. Heterocycl. Chem.* 10, 459 (1973); German Patent Publication DE 2056215)); R_f = 0.18 (30% EtOAc/hexanes); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.77 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.76 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.25 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.5 Hz).

(b) Intermediate b - 3-(2-Nitrophenylamino)-propionic acid (Kamenka et al., *J. Heterocycl. Chem.* 10, 459 (1973)):

3-(2-Nitrophenylamino)-propionitrile a (25.45 g, 133.12 mmol) was dissolved in MeOH (250 mL). A 10%-solution of NaOH (250 mL) was added, and the reaction mixture was refluxed for 3.5 h. The MeOH was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in H_2O and acidified to a pH = 2-3 with 10% HCl. The resulting precipitate was filtered off and washed with H_2O and

dried overnight under vacuum. The product (26.47 g, 95%) was obtained as a yellow solid: mp = 146-147 °C (Lit. = 144-145 °C); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.81 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.69-3.72 (m, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H, J = 8.6, 1.5 Hz).

(c) Intermediate c - 8-Nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one (Kamenka et al., *J. Heterocycl. Chem.* 10, 459 (1973)):

3-(2-Nitrophenylamino)-propionic acid b (26.89 g, 127.93 mmol) was added into a flask containing stirred Eaton's Reagent (P_2O_5, 7.5 wt.% in methanesulfonic acid) (562 g, 375 mL). The reaction mixture was heated to 70-80°C for 1.5 h, then cooled to ambient temperature, after which ice was added. The product was extracted with EtOAc, and the organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The residue was dissolved in hot benzene and filtered through paper to remove some white solids. The volume of solvent was reduced until the product began to crystallize. The solids were filtered and washed with Et_2O, yielding 11.41 g (46%): mp = 150-152 °C (Lit. = 144-145 °C); R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanes); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.83 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.41 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz).

(d) Intermediate d - N-(4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl)benzamide:

8-Nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one c (0.39 g, 2.05 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and MeOH (13 mL) and placed under an argon atmosphere. To this solution 10% Pd/C (0.06 g) was added, and the flask was evacuated and placed twice under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The catalyst was filtered off, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in 1,4-dioxane (15 mL) and a solution of 4M HCl/dioxane (1.07 mL) was added and stirred for 5 min. The solvent was removed *in vacuo*, and the residual solids triturated with Et_2O. These solids were filtered off and washed with additional Et_2O to give 0.44 g (92%) of the diamine intermediate, which was used without further purification. The diamine (0.41 g, 1.76 mmol) was dissolved in pyridine (9 mL), and 4-dimethylaminopyridine (0.02 g, 0.18 mmol) was added followed by benzoyl chloride (0.23 mL, 1.94 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature (rt), at which time the solvent was removed *in vacuo*. Toluene was added and the solution was reconcentrated under vacuum to remove any residual pyridine. The solid residue was dissolved in CH_2Cl_2, and

5015214.2 08219

washed with water and brine, followed by drying over $MgSO_4$. Filtration and removal of solvent gave the crude product, which was purified by flash silica gel chromatography (30-70% EtOAc/hexanes) yielding 0.28 g (59%) of a gold-colored solid. A small analytical sample was recrystallized (MeOH/EtOAc): mp = 232-234 °C; R_f = 0.13 (50% EtOAc/hexanes); IR(KBr) 1657, 1607, 1516 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.51–2.59 (m, 2H), 3.44–3.49 (m, 2H), 6.42 (br, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 8.02-8.05 (m, 2H), 9.72 (s, 1H). LRMS (M+H) 267.

(e) Intermediate e – 2-Phenyl-4,5-dihydro-imidazo-[4,5,1-*ij*]quinolin-6-one:

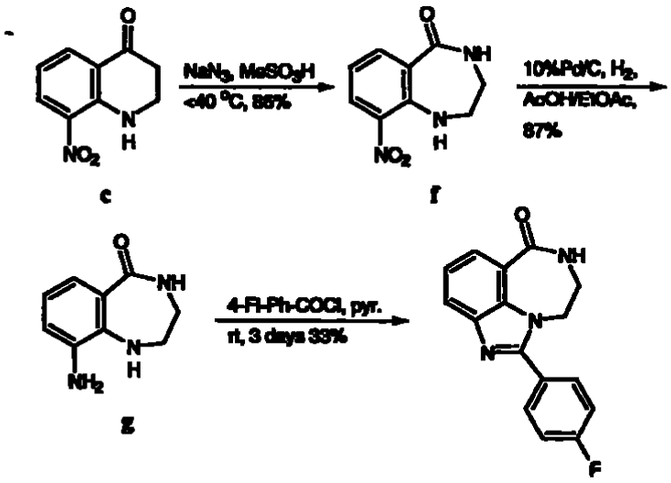
Anilide intermediate d (0.032 g, 0.12 mmol) was dissolved in EtOH (2.5 mL). Concentrated H_2SO_4 (0.13 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at reflux for 45 min. The mixture was poured into an EtOAc/sat. $NaHCO_3$ solution. The organic phase was separated and washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel chromatography (3-10% EtOAc/hexanes) to give 0.23 g (77%) of a white solid: mp = 114-118 °C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanes); IR(KBr) 1690, 1609, 1457 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.78 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 3H). LRMS (M^+) 248.

(f) Preparation of title compound:

Methanesulfonic acid (5 mL) was added to a flask containing intermediate e (0.14 g, 0.55 mmol) at 0°C. The ice bath was removed, and NaN_3 (0.05 g, 0.72 mmol) was added portionwise while carefully keeping nitrogen gas evolution under control. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, at which time it was poured onto ice. The pH of the solution was brought to 8.5 with 10% aqueous (aq) NaOH. The product was extracted three times with EtOAc, the organic layers were combined and dried ($MgSO_4$), and the solvent was removed. The product was purified by flash silica gel chromatography (50-75% EtOAc/hexanes) to give 0.108 g (75%) of a white solid: mp = 255-257 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1661, 1478 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{13}N_3O$ 263.1059 (M^+), found 263.1068. Anal. ($C_{16}H_{13}N_3O$) C, H, N.

60152142 • 083199

Example 2: 1-(4-Fluoro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



(a) Intermediate f – 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one

Intermediate e, 8-nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one (1.96 g, 10.2 mmol), was added portionwise to a flask containing stirred methanesulfonic acid (50 mL), while keeping the temperature below 40°C with a water bath. NaN_3 (0.86 g, 13.24 mmol) was carefully added in small portions, maintaining the temperature below 40°C and keeping the nitrogen gas evolution under control. The reaction mixture was stirred at rt an additional 1 h and then poured onto ice. The pH of the mixture was adjusted to 10 with 10% aq NaOH, and the resulting solids were filtered off and washed with H_2O to give 1.46 g of crude product. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc, and the organic layers were combined, dried ($MgSO_4$) and filtered, and the solvent was removed to provide an additional 0.57 g of crude product. The combined material was purified by flash silica gel chromatography (20% EtOAc/$CHCl_3$) to give 1.80 g (86%) of an orange solid: mp = 190-192°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1653, 1603, 1262 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.33-3.35 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LRMS (M^+) 207. Anal. ($C_9H_9N_3O_3$) C, H, N.

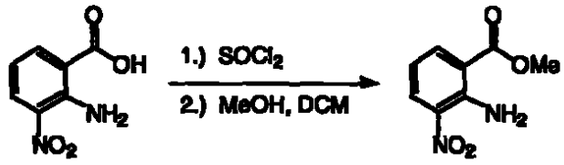
(b) Title compound:

In a Parr shaker bottle, intermediate f, 9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one (3.0 g, 14 mmol), was dissolved in EtOAc (70 mL) and glacial acetic acid (30 mL). To this

60152142 · 083199

solution was added 10% Pd/C (0.60 g) and the reaction mixture was placed in a Parr hydrogenation apparatus under a hydrogen atmosphere at 50 psi. After shaking for 12 h, the catalyst was filtered off and washed with AcOH and EtOAc. Solvents were removed under vacuum. EtOAc was added to the residue and the product precipitated. The solids were washed with EtOAc. A second crop was obtained from the EtOAc washes. The resulting solids were filtered and dried to give 2.24 g (87%) of the intermediate diamine g (9-amino-1,2,3-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one) as a brown solid, which was used without further purification. The diamine g (0.22 g, 1.27 mmol) was dissolved in pyridine (7 mL), and 4-fluorobenzoyl chloride (0.17 mL, 1.40 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 3 days, at which time the solvent was removed *in vacuo*. The resultant residue was subjected to flash silica gel chromatography (60-90% EtOAc/hexanes) to give 0.12 g (33%) of a white solid: mp = 264-266 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1653, 1601, 1480, 1223 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{12}N_3OF$ 281.0964 (M^+), found 281.0963. Anal. ($C_{16}H_{12}N_3OF$) C, H, N.

Alternative Method for Preparation of Intermediate f:

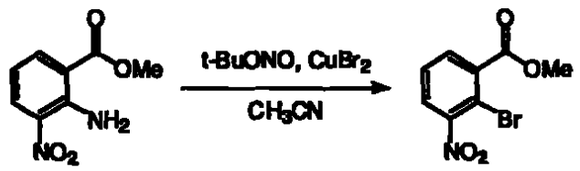


a'

(c) Intermediate a' - 2-Amino-3-nitro-benzoic acid methyl ester:

2-Amino-3-nitro-benzoic acid (6.30 g, 34.6 mmol) was converted to the corresponding acid chloride by refluxing in neat thionyl chloride. After removal of excess thionyl chloride and drying under vacuum, the crude acid chloride was suspended in 100 mL of CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. A solution of 20 mL of MeOH in 20 mL of CH_2Cl_2 was added slowly via addition funnel. The reaction was allowed to stir overnight while warming to rt. The solution was then concentrated and purified by column chromatography to give 5.40 g (78%) of product as a yellow solid. (An alternative method involves Fisher esterification. The acid can be dissolved in an

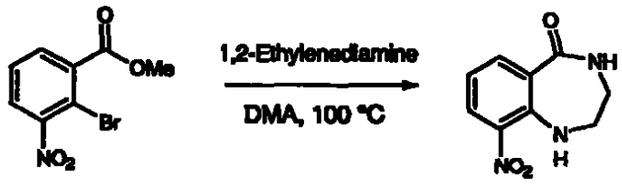
appropriate amount of MeOH, cooled to 0 °C and saturated with HCl gas. The reaction is then heated to reflux until the ester is formed.)



a' b'

(d) Intermediate b' - 2-Bromo-3-nitro-benzoic acid methyl ester:

2-Amino-3-nitro-benzoic acid methyl ester (5.00 g, 25.5 mmol) and copper(II) bromide (6.80 g, 30.5 mmol) were dissolved in 125 mL acetonitrile at 0 °C. To this solution was added 4.5 mL *tert*-butyl nitrite (37.8 mmol). The reaction, after stirring overnight and warming to 23 °C, was poured into 200 mL 10% HCl and extracted 4 times with Et_2O. The combined organic layers were washed with 10% HCl, water and saturated brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give 6.00 g (90%) of product as a light-yellow solid, which was used without further purification: IR (KBr) 1736, 1529, 1429, 1363, 1292, 1275, 1211, 1138, 1035, 976, 885, 814, 767, 733, 706cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3H), 7.53 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.7 Hz). Anal. ($C_8H_6BrNO_4$) C, H, N.



b' f

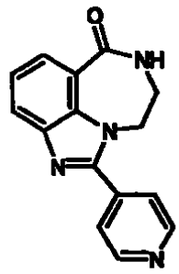
(e) 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one (Intermediate f):

2-Bromo-3-nitro-benzoic acid methyl ester (0.50 g, 1.92 mmol) and 1,2-ethylenediamine (250 µL, 3.74 mmol) was dissolved in 5 mL of DMA. The solution was heated to 100 °C overnight. The reaction was then cooled to room temperature and poured into 200 mL of 1M NaH_2PO_4 and placed in the freezer for 4 h. The resulting orange-red solid was collected by filtration to give 256 mg (1.23 mmol, 64% yield) of product. The aqueous layer was still highly colored and the presence of product was confirmed by HPLC. This solution was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). The organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated and

08314799 · 2h125h1

purified by column chromatography using a gradient of 2.5% to 5% MeOH/CH_2Cl_2 as eluent to give an additional 125 mg (0.60 mmol, 31% yield) of product.

Example 3: 1-Pyridin-4-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one

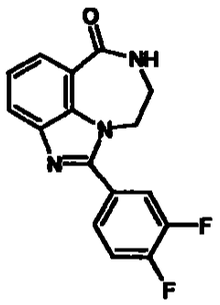


The diamine intermediate g (0.088 g, 0.50 mmol) described above was dissolved in pyridine (5 mL). Isonicotinoyl chloride hydrochloride (0.093 g, 0.50 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The solvent was removed *in vacuo*. Toluene was added to the residue and concentrated under vacuum; this was repeated to remove traces of pyridine. The residue was dissolved in 4:1 $CHCl_3$/iPrOH and washed with 0.5N Na_2CO_3. The aqueous phase was separated and reextracted three times with 4:1 $CHCl_3$/iPrOH, and the organic layers were combined, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under vacuum. The residue was subjected to silica gel chromatography (5-10% MeOH/EtOAc) to provide 0.055 g (42%) of a tan solid: mp = 269 °C (dec); R_f = 0.13 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1653, 1609, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.51-4.52 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.79-8.80 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.2022 (M^+), found 264.1008. Anal. ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

The compounds of Examples 4-6, 8-11, 14, and 66-68 described below were synthesized from intermediate g and the appropriate acid chloride in a manner analogous to that described above in Example 2 for the preparation of 1-(4-fluoro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one. The compounds of Examples 7, 12, and 15-17 were synthesized from intermediate g and the appropriate acid chloride in a manner like that described above in Example 3 for the preparation of 1-pyridin-4-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one.

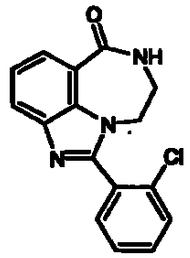
60152142.080199

Example 4: 1-(3,4-Difluoro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



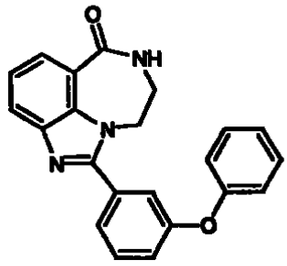
The reaction was carried out at room temperature (rt); the reaction time was 72 h to yield a white solid (55%): mp = 245-247°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1665, 1497 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.46-4.47 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.46 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), found 299.0857. Anal. ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N.

Example 5: 1-(2-Chloro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The reaction temperature was held at 75°C; reaction time was 72 h to yield a white solid (50%): mp = 253-255°C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1665, 1468, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0668 (M^+), found 297.0677. Anal. ($C_{16}H_{12}N_3OCl0.25\ H_2O$) C, H, N.

Example 6: 1-(3-Phenoxy-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



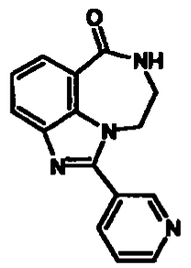
(a) 3-Phenoxybenzoyl chloride:

This compound was prepared as generally described in (Patent Publication No. GB 1052390). To 3-phenoxybenzoic acid (1.95 g, 9.10 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 (45 mL) was added oxalyl chloride (0.89 mL, 10.01 mmol) followed by a drop of DMF. The reaction mixture was stirred overnight at rt and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in Et_2O, and the liquid was carefully decanted away from any remaining solid. The Et_2O was evaporated and the resulting crude product was purified by short path vacuum distillation (bp = 139 °C/3mm Hg) to give 1.12 g (53%) of a clear liquid: IR (neat) 1755, 1584 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.02-7.05 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.70-7.71 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H).

(b) Title compound:

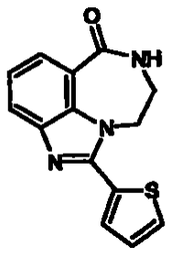
The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a cream-colored solid (49%): mp = 216-219°C; R_f = 0.29 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1661, 1456, 1219 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{22}H_{17}N_3O_2$ 355.1321 (M^+), found 355.1308. Anal. ($C_{22}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Example 7: 1-Pyridin-3-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a cream-colored solid (67%): mp = 250°C (dec); R_f = 0.16 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1663, 1385, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.56 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 8.28 (dt, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 8.46 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.75 (dd, 1H, *J* = 4.9, 1.3 Hz), 9.05 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz). HRMS calcd for $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), found 264.1013. Anal. ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.4H_2O$) C, H, N.

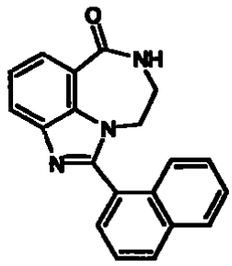
Example 8: 1-Thiophen-2-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a white solid (63%): mp = 247-250°C; R_f = 0.21(5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1474, 737 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.59-3.60 (m, 2H), 4.56-4.57 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.8 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.45 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{14}H_{11}N_3OS$ 269.0622 (M^+), found 269.0627. Anal. ($C_{14}H_{11}N_3OS$) C, H, N.

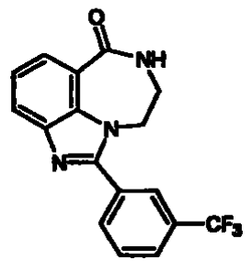
60152142 · 082199

Example 9: 1-Naphthalen-1-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The reaction was carried out at 70°C; reaction time was 72 h to yield a white solid (53%): mp = 223-225°C (dec); R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.11-4.12 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H, J = 7.1, 1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.96 (dt, 2H, J = 7.7, 1.0 Hz), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.40 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), found 313.1204. Anal. ($C_{20}H_{15}N_3O$) C, H, N.

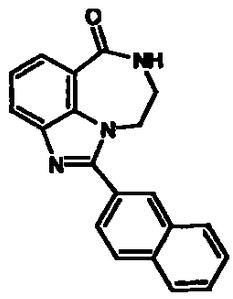
Example 10: 1-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a light-gray solid (53%): mp = 250-252°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1669, 1393, 1325 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.0, 1.1 Hz), 7.94-7.95 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.47 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{12}N_3OF_3$ 331.0932 (M^+), found 331.0944. Anal. ($C_{17}H_{12}N_3OF_3$) C, H, N.

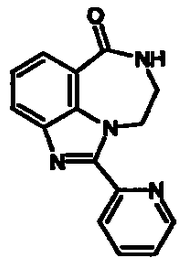
6015214.0031199

Example 11: 1-Naphthalen-2-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



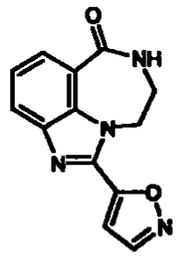
The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a white solid (32%): mp = 259-261 °C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1659, 1466, 1395, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.57 (m, 2H), 4.57-4.59 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.49 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), found 313.1221. Anal. ($C_{20}H_{15}N_3O$·0.15H_2O) C, H, N.

Example 12: 1-Pyridin-2-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



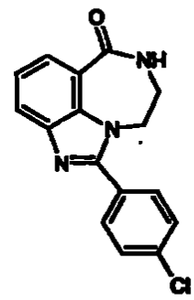
The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a tan solid (52%): mp = 249-250°C; R_f = 0.26 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1605, 1443 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57-3.62 (m, 2H), 4.60-5.20 (br, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J = 7.7, 4.9, 1.2 Hz), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.03 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.45 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 8.75-8.77 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), found 264.1001. Anal. ($C_{15}H_{12}N_4O$) C, H, N.

Example 13: 1-Isoxazol-5-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



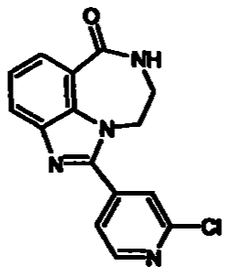
The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a white solid (21%): mp = 226°C (dec); R_f = 0.08 (5%MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1466, 1379 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.61-3.66 (m, 2H), 4.65-4.67 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.98-7.80 (m, 1H), 8.50 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.90 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz). HRMS calcd for $C_{13}H_{10}N_4O_2$ 254.0804 (M^+), found 254.0798. Anal. ($C_{13}H_{10}N_4O_2$) C, H, N.

Example 14: 1-(4-Chloro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



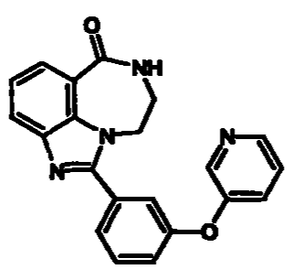
The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield an off-white solid (47%): mp = 272-274°C; R_f = 0.26 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1663, 1597, 1464, 1408 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 4H), 8.44-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0669 (M^+), found 297.0667. Anal. ($C_{16}H_{12}N_3OCl$) C, H, N.

Example 15: 1-(2-Chloropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a yellow solid (47%): mp = 265°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1607, 1464, 1399 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.39 (m, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 4H), 8.50 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz), 8.63 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz). HRMS calcd for $C_{15}H_{11}N_4OCl$ 298.0621 (M^+), found 298.0617. Anal. ($C_{15}H_{11}N_4OCl0.25\ H_2O$) C, H, N.

Example 16: 1-[3-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



(a) 3-(Pyridin-3-yloxy)-benzoic acid-hydrochloride salt:

A solution of methyl 3-(pyridin-3-yloxy)benzoate (Butler et al., *J. Med. Chem.* 24, 346 (1981), 0.229 g, 1.0 mmol) in 6N HCl (2 mL) was refluxed for 18 h. The solution was concentrated under high vacuum and dried at 60 °C under vacuum to give 0.244 g (97%) of a tan solid: mp = 208-210 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.46 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H, *J* = 5.1, 0.9 Hz), 8.70 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 9.30-11.90 (br, 2H). Anal. ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

(b) 3-(Pyridin-3-yloxy)-benzoyl chloride:

This acid chloride was prepared from the HCl salt of 3-(pyridin-3-yloxy)-benzoic as described above for 3-phenoxybenzoyl chloride, except the product was not purified (99%, white

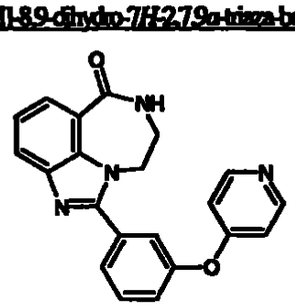
60152142 0 31199

solid): IR (KBr) 1751 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.49 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H).

(c) Title compound:

The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a white solid (55%): mp = 223-225°C; R_f = 0.18 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1665, 1571, 1460 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.44-7.68 (m, 5H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.41-8.48 (m, 3H). HRMS calcd for $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), found 356.1263. Anal. ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Example 17: 1-[3-(Pyridin-4-yloxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



(a) Methyl 3-(pyridyn-4-yloxy)benzoate (Butler et al., *J. Med. Chem.* 14, 575 (1971):

A solution of 4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine[1] (1.89 g, 7.9 mmol) in concentrated H_2SO_4 (5.4 mL) was heated to 120°C for 16 h. The reaction mixture was cooled to rt and carefully poured into MeOH (200 mL). This solution was refluxed for 2h. The solution was then concentrated under vacuum to half its volume and diluted with 350 mL of Et_2O. A large excess of solid $NaHCO_3$ was added portionwise with stirring, followed by solid Na_2CO_3. This suspension was stirred several hours until the pH was no longer acidic. The salts were filtered with the aid of Celite and the solution was concentrated. The turbid residue was taken up in CH_2Cl_2, dried (Na_2SO_4), filtered and reconcentrated to give 1.62 (89%) of pure product as a pale-brown oil: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.64 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz).

(b) 3-(Pyridin-4-yloxy)-benzoic acid-hydrochloride salt:

A solution of methyl 3-(pyridyn-4-yloxy)benzoate (0.229 g, 1.0 mmol) in 6N HCl (2 mL) was refluxed for 18 h. The solution was concentrated under high vacuum and dried at 60 °C under vacuum to give 0.25 g (99%) of a white solid: mp = 230-233 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6)

6015214 24 0831

δ 7.48 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.80 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 12.8-14.1 (br, 2H). Anal. ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

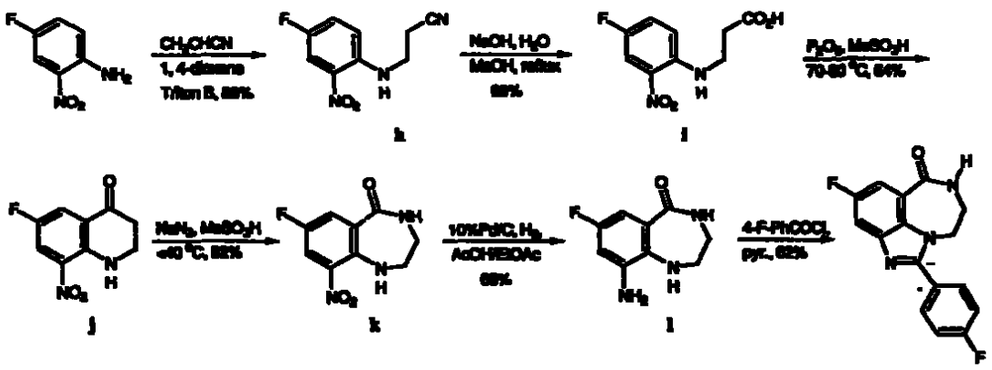
(c) 3-(Pyridin-4-yloxy)-benzoyl chloride:

This acid chloride was prepared from the HCl salt of 3-(pyridin-4-yloxy)-benzoic as described above for 3-phenoxybenzoyl chloride, except the product was not purified (99%, white solid): IR (KBr) 1736, 1709, 1501 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 2H).

(d) Title compound:

The reaction was carried out at room temperature; reaction time was 72 h to yield a white solid (52%): mp = 245-247°C; R_f = 0.24 (15% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1576, 1264 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz). HRMS calcd for $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), found 356.1264. Anal. ($C_{21}H_{16}N_4O_2$) C, H, N.

Example 18: 4-Fluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



(a) Intermediate h - 3-(4-Fluoro-2-nitrophenylamino)-propionitrile:

Using the procedure described to prepare intermediate a, 3-(4-fluoro-2-nitrophenylamino)-propionitrile was prepared in 88% yield from 4-fluoro-2-nitroaniline (3.17 g, 19.68 mmol), acrylonitrile (1.57 mL, 23.61 mmol), and Triton B (0.2 mL) as a brown crystalline solid: mp = 140-142°C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 3380, 3117, 2955, 2251,

1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.73-2.76 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, J = 8.9, 3.0 Hz), 8.05 (br, 1H). Anal. ($C_9H_8N_3O_2F$) C, H, N.

(b) Intermediate i - 3-(4-Fluoro-2-nitrophenylamino)-propionic acid:

The desired compound was prepared by following the procedure to produce intermediate b using intermediate h, 3-(4-fluoro-2-nitrophenylamino)-propionitrile, to give 0.94 g (69%) of an orange-brown solid: mp = 154-155 °C; IR (KBr) 3391, 1721, 1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76-2.79 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 8.07 (br, 1H). Anal. ($C_9H_9N_2O_4$) C, H, N.

(c) Intermediate j - 6-Fluoro-8-nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one:

Intermediate i (0.65 g, 2.84 mmol) was added to a flask containing stirring Eaton's Reagent (P_2O_5, 7.5 wt % in methanesulfonic acid) (11 mL). The reaction mixture was heated to 60°C for 3.5 h, then cooled to rt, after which ice was added to the flask. The reaction mixture was then poured into water, and the solid product was filtered and washed with more water. The product was purified by flash silica gel chromatography (5-10% EtOAc/hexanes) to give 0.38 g (64%) of an orange solid: mp = 155-157°C; R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 3389, 3057, 1692, 1514 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.82 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.76-3.81 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, J = 7.6, 3.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 8.3, 3.2 Hz), 8.15 (br, 1H). Anal. ($C_9H_7N_2O_3$) C, H, N.

(d) Intermediate k – 7-Fluoro-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

The desired product was prepared by following the procedure to synthesize intermediate f, using intermediate j, 6-fluoro-8-nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one, to give 0.33 g (82%) of a red-brown solid: mp = 215-217°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1514, 1258, 1161 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.36 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, J = 9.5, 3.4 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 8.4, 3.4 Hz), 8.52-8.56 (m, 2H). Anal. ($C_9H_8N_3O_3F$) C, H, N.

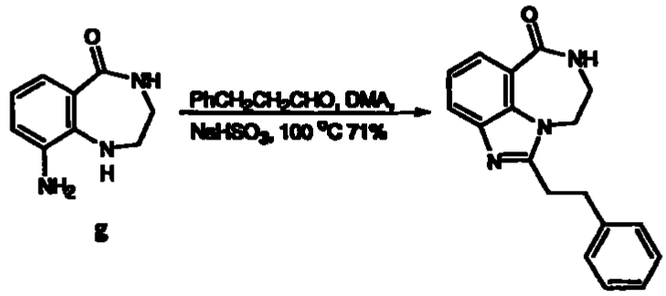
(e) Title compound:

Using the procedure described above for preparation of intermediate g (Example 2), intermediate l was prepared in 68% yield from intermediate k. The title compound was then prepared from intermediate l and 4-fluorobenzoyl chloride using the procedure for Example 2 to give 0.096 g (62%) of a white solid: mp = 284-287°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR

6015214 "08319

(KBr) 1661, 1603, 1485 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.57 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J = 10.6, 2.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 9.0, 2.6 Hz), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), found 299.0858. Anal. ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N.

Example 19: 1-Phenylethyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



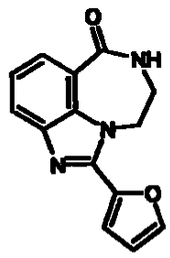
g

The title compound was prepared using a general procedure described previously (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36). Diamine intermediate g (0.048 g, 0.27 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (DMA) (1.50 mL). Hydrocinnamaldehyde (90%, 0.039 mL, 0.27 mmol) was added to the DMA solution followed by sodium bisulfite (0.042 g, 0.40 mmol). The reaction mixture was heated to 100 °C for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in EtOAc/H_2O. The organic phase was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The residue was purified by flash silica gel chromatography (0-1%MeOH/EtOAc) to give 0.055 g (71%) of a white solid: mp = 225-226 °C; R_f = 0.26 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1603, 1505, 1468 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.07-3.18 (m, 4H), 3.48-3.49 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 5H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.31 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{18}H_{17}N_3O$ 291.1372 (M^+), found 291.1368. Anal. ($C_{18}H_{17}N_3O$·0.10H_2O) C, H, N.

The compounds of Examples 20-24, 30, 55-57, 61-65, 68, 73-74, and 78-80 were synthesized from intermediate g and the appropriate aldehyde in the manner described above in Example 4 for the preparation of 1-phenylethyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one.

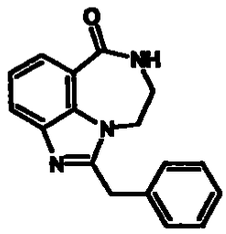
1521142 08314.99

Example 20: 1-Furan-2-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



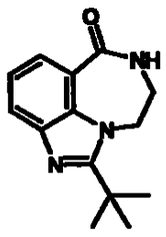
The title compound was isolated in 74% yield as a white solid: mp = 278-279°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1655, 1464, 1437, 746 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.63 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, J = 3.5, 1.7 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 3.5, 0.6 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 1.7, 0.6 Hz), 8.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253.0851 (M^+), found 253.0852. Anal. ($C_{14}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Example 21: 1-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was isolated in 47% yield as a white solid: mp = 226-228°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1661, 1468, 1316 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.65-3.67 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 6H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{17}H_{15}N_3O$ 277.1215 (M^+), found 277.1203. Anal. ($C_{17}H_{15}N_3O$) C, H, N.

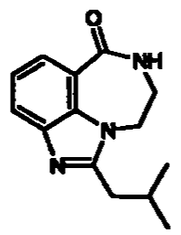
Example 22: 1-tert-Butyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



6015214v2 08319

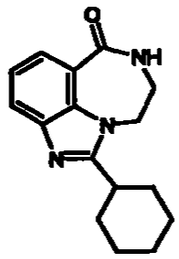
The title compound was isolated in 36% yield as a white solid: mp = 246-248°C; R_f = 0.13 (EtOAc); IR (KBr) 1634, 1464, 1360 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 3.57-3.59 (m, 2H), 4.35-4.70 (br, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), found 243.1371. Anal. ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N.

Example 23: 1-Isobutyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was isolated in 51% yield as a white solid: mp = 211-212°C; R_f = 0.19 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1474, 1404 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.73 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.33 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calcd for $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), found 243.1382. Anal. ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N

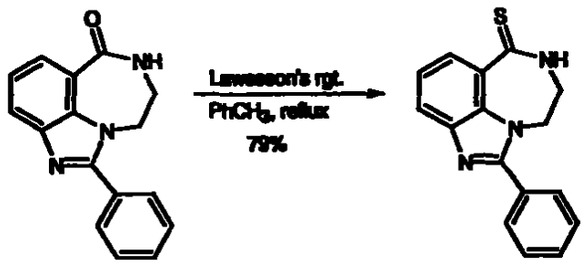
Example 24: 1-Cyclohexyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was isolated in 63% yield as an off-white solid: mp = 265-266°C; R_f = 0.30 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1462, 756 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.22-1.96 (m, 10H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.32 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{19}N_3O$ 269.1528 (M^+), found 269.1531. Anal. ($C_{16}H_{19}N_3O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

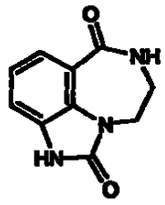
08319901

Example 25: 1-Phenyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-thione



1-Phenyl-8,9-dihydro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one (Example 1, 0.068 g, 0.26 mmol) was suspended in toluene (3 mL), and Lawesson's reagent (0.054 g, 0.13 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was subjected to flash silica gel chromatography (20-50% EtOAc/hexanes) to yield 0.057 g (79%) of a yellow solid: mp = 224°C (dec); R_f = 0.21 (50% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1508, 1476, 1381, 1273 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.65-3.72 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.31-8.32 (m, 1H), 10.84 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz). HRMS calcd for $C_{16}H_{13}N_3S$ 279.0830 (M^+), found 279.0835. Anal. ($C_{16}H_{13}N_3S$ 0.5 H_2O) C, H, N.

Example 26: 8,9-Dihydro-2*H*, 7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1,6-dione

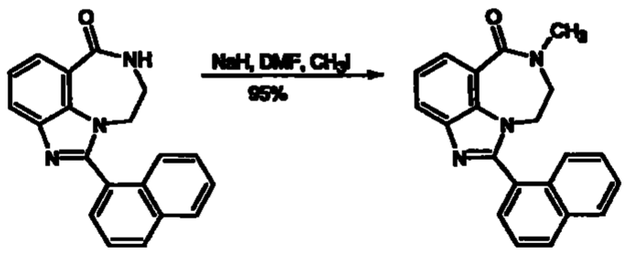


Diamine intermediate g (0.052 g, 0.29 mmol) was dissolved in DMF (3 mL), and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.058 g, 0.36 mmol) was added. The stirred reaction mixture was heated to 100°C for 24 h. An additional 0.048 g of carbonyldiimidazole was added with continued heating for another 24 h. The DMF was removed *in vacuo*, and the residue triturated and dissolved in EtOAc. The organic phase was washed with 10 mL of 10% aqueous HCl and separated. The aqueous phase was extracted four times with EtOAc. The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and filtered, and the solvent was removed. The product was purified by flash silica gel chromatography (1% MeOH/EtOAc) to give 0.014 g (24%) of a white solid: mp = 308-309°C

6015214v1 082199

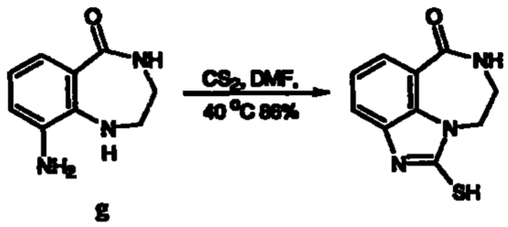
(dec); R_f = 0.42 (20% MeOH/EtOAc); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.44-3.49 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.29 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 11.12 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{10}H_9N_3O_2$ 203.0695 (M^+), found 203.0697. Anal. ($C_{10}H_9N_3O_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Example 27: 7-Methyl-1-naphthalen-1-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



Sodium hydride (60% in mineral oil, 0.005g, 0.13 mmol), washed free of mineral oil with hexanes, was suspended in DMF (1 mL). 1-Naphthalen-1-yl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (Example 9, 0.035 g, 0.11 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 15 minutes until gas evolution had ceased. Iodomethane (0.008 mL, 0.13 mmol) was added, and the reaction stirred at rt for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue purified by flash silica gel chromatography (50% EtOAc/hexanes) to give 0.035 g (95%) of a white solid: mp = 126°C (dec); R_f = 0.30 (90% EtOAc/hexanes); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.14 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{21}H_{17}N_3O$ (M-H) 326.1293, found 326.1303. Anal. ($C_{21}H_{17}N_3O$ 0.2 H_2O) C, H, N.

Example 28: 1-Mercapto-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



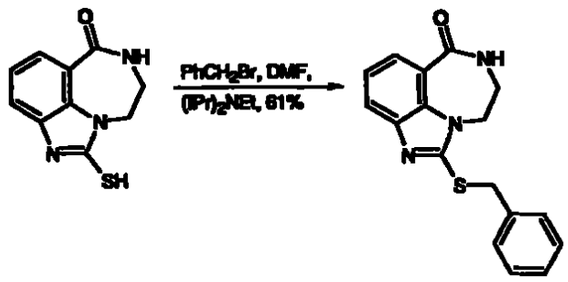
g

Diamine intermediate g (0.024 g, 0.13 mmol) was dissolved in DMF (0.5 mL). Carbon disulfide (1.0 mL) was added, and the reaction was heated to 40°C for 3.5 h. The solvents were

60152142 080199

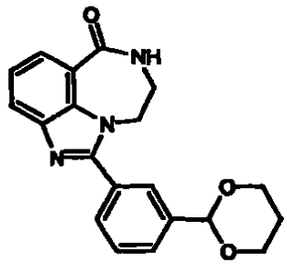
removed *in vacuo* to give the title compound (0.025 g, 86%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.80-4.80 (br, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 13.08 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{10}H_9N_3OS$ 219.0466 (M^+), found 219.0469.

Example 29: 1-Benzylsulfanyl-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



To 1-mercapto-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (0.026 g, 0.12 mmol, from Example 28 without further purification) suspended in DMF (1.0 mL) was added diisopropylethylamine (0.022 mL, 0.13 mmol) followed by dropwise addition of benzyl bromide (0.014 mL, 0.13 mmol). The reaction mixture gradually became homogeneous as stirring was continued at rt overnight. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue purified by flash silica gel chromatography (50-60% EtOAc/hexanes) to give 0.023 g (61%) of a white solid: mp = 189-191°C; R_f = 0.23 (75% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1651, 1462, 1445, 1356 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.14-4.15 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 8.36 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{15}N_3OS$ 309.0936 (M^+), found 309.0933. Anal. ($C_{17}H_{15}N_3OS$ 0.3H_2O) C, H, N.

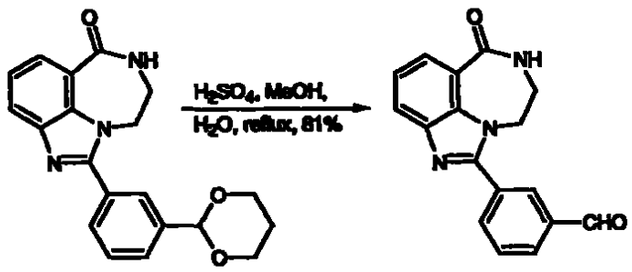
Example 30: 1-(3-[1,3]Dioxan-2-yl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



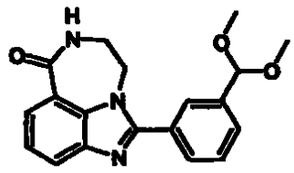
The title compound was prepared from 2-(3-formylphenyl)-1,3-dioxane (Ackerley et al., *J. Med. Chem* (1995), 38:1608) to give 0.20 g (52%) of a light-grey solid: mp = 247°C (dec); R_f

= 0.22 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32-1.50 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.97 (ddd, 2H, J = 12.1, 12.1, 2.1 Hz), 4.17 (dd, 2H, J = 11.0, 5.1 Hz), 4.43-4.45 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). Anal. ($C_{20}H_{19}N_3O_3$) C, H, N.

Example 31: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde



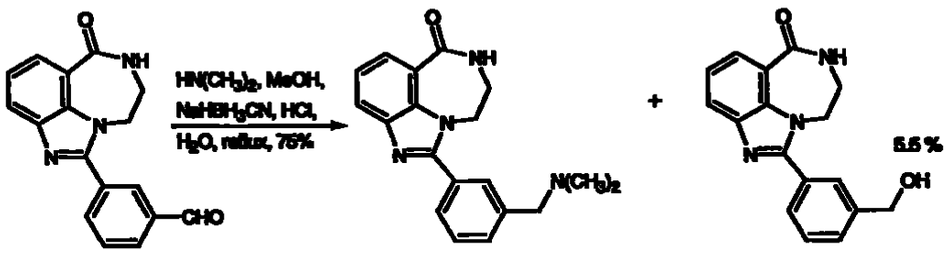
The dioxolane from Example 30 (1.96 g, 5.84 mmol) was dissolved in MeOH (58 mL) and water (58 mL). Concentrated sulfuric acid (1 mL) was added, and the reaction mixture was brought to reflux for 5 hours. The reaction was cooled to rt, and MeOH was removed *in vacuo*. The residue was diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$, upon which the product came out of solution as a gum. The aqueous solution was decanted off, and the residue triturated with water. The water was decanted, and the residue was triturated with $CHCl_3$. The solvent was removed *in vacuo*, upon which the product solidified. The solids were triturated with EtOAc, filtered, washed with EtOAc, and dried overnight to give 1.23 g of a white crystalline solid. An additional 0.14 g of product had crystallized out of the aqueous phases upon standing overnight and was isolated to give a total yield of 81% of the aldehyde: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.49-4.51 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.82 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 10.14 (s, 1H).



1-(3-Dimethoxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (31a) was isolated during flash silica gel column chromatography as a by-product in the form of a white solid: mp = 182-185 °C; R_f = 0.15 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 2361, 1653, 1458, 1091,

1046 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.31 (s, 6H), 3.52-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 4H), 8.43-8.45 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_3$ 337.1426 (M^+), found 337.1415. Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O_3$) C, H, N, O.

Example 32: 1-(3-Dimethylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



32 32a

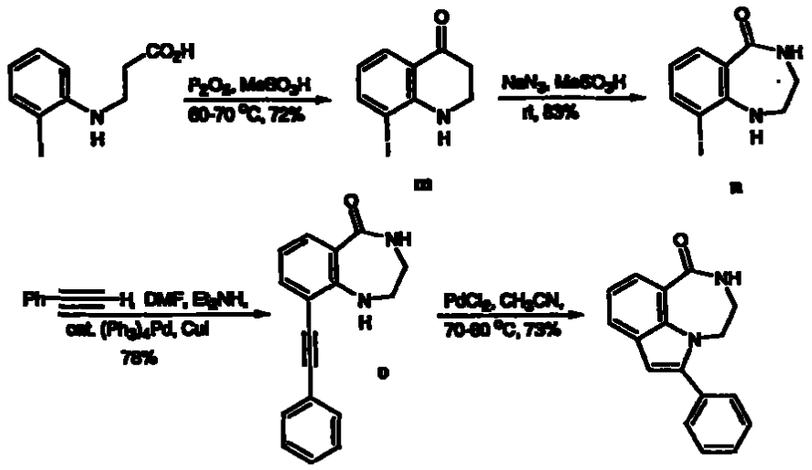
3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde (from Example 31 without further purification, 0.24 g, 0.84 mmol) was suspended in MeOH (40 mL). Dimethylamine (2M in MeOH, 3.60 mL, 7.2 mmol) was added, upon which the starting material dissolved. To this solution was added a solution of $NaBH_3CN$ (0.061 g, 0.92 mmol) and $ZnCl_2$ (0.063 g, 0.46 mmol) in MeOH (10 mL). The pH of the reaction mixture was adjusted to 6 with 2M HCl/MeOH (2.5 mL), and the mixture was stirred at rt for 3 h. Concentrated HCl (0.25 mL) was added and the MeOH was removed *in vacuo*. The residue was diluted with H_2O, and the pH adjusted to 10-11 with 10% NaOH. The product was extracted 3x with $CHCl_3$. The organic phases were combined, washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (5% MeOH/$CHCl_3$) until the first product, the benzyl alcohol by-product eluted. The product was then eluted with 5% methanolic ammonia/$CHCl_3$ to give 0.20 g (75%) of compound 32 as a white solid: mp = 192-194 °C (dec); R_f = 0.10 (7% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR(KBr) 1651, 1464 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calcd for $C_{19}H_{21}N_4O$ 321.1715 (M^+H), found 321.1703. Anal. ($C_{19}H_{20}N_4O$·0.5 H_2O) C, H, N.

1-(3-Hydroxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (32a) was isolated as a by-product to give a white solid (0.013 g, 5.5%): mp = 275-278 °C; R_f = 0.26 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1649, 1599, 1466, 1053 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.53

5015214v1 080215

(m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.61 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.32-5.36 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), found 293.1168. Anal. ($C_{17}H_{15}N_3O_2$·0.5 H_2O) C, H, N.

Example 33: 6-Phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) Intermediate m - 8-Iodo-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one:

A mixture of the 3-(2-iodophenylamino)-propionic acid (0.103 g, 0.354 mmol), prepared from the condensation of β-propiolactone and 2-iodoaniline according to the procedure of Bradley et al. (*JCS PI*, 2019 (1972)), in Eaton's reagent (2 mL) was heated between 60 - 70°C for 3h. After cooling the reaction mixture to rt, ice cold water was added. The solution was made basic (pH 12) with 50 wt.% NaOH and extracted with EtOAc several times. The combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give 0.070 g (72%) of the product, which was used in the next step without further purification: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.86 (bs, 1H), 6.50 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

(b) Intermediate n - 9-Iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

To a solution of the ketone intermediate m (3.47 g, 12.7 mmol) in CH_3SO_3H (50 mL) kept at rt was carefully and slowly added NaN_3 (1.074 g, 16.5 mmol) in portions. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min. Upon completion of the reaction (as indicated by TLC), ice-cold water was added, and the mixture was made basic (pH 13) using 50 wt.% solution of NaOH,

whereupon the product (3.05 g, 83%) precipitated. The solids were filtered, washed with water and dried: mp = 182-184°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.25-3.27 (m, 2H), 3.48 (bs, 2H), 5.43 (bs, 1H), 6.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (bs, 1H). LRMS (M^+) 288.

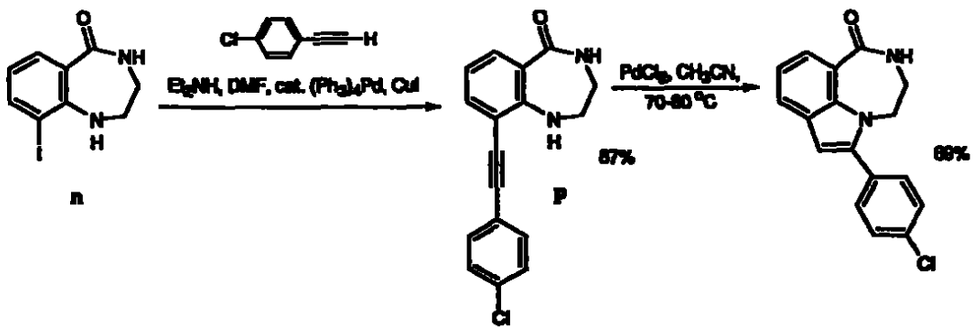
(c) Intermediate o - 9-Phenylethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

A mixture of the iodide intermediate n (0.144 g, 0.5 mmol), phenylacetylene (0.055 mL, 0.5 mmol), tetrakistriphenylphosphine palladium(0) (6 mg, 0.005 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol), diethylamine (4 mL) and DMF (2 mL) was stirred at rt for 2 hours. The solvent was evaporated to dryness and the residue was taken up in water and extracted with EtOAc. The organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.102 g (78%) of the desired product: IR (KBr) 3400, 3190, 3051, 1641, 1589, 1518, 1446, 1250, 756, 690 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 6.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 262.

(d) Title compound:

To a clear solution of the acetylene intermediate o (0.08 g, 0.305 mmol) in CH_3CN (10 mL) was added $PdCl_2$ (0.003 g, 0.0153 mmol) at rt. The reaction mixture was heated at a temperature between 70-80°C for 3.5 h. Upon completion of the reaction (as indicated by TLC), the solvent was evaporated to dryness. The crude mixture was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.058 g (73%) of the desired product: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.51 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{14}N_2O$ 262.1106 (M^+), found 262.1109. Anal. ($C_{17}H_{14}N_2O$ 0.1 H_2O) C, H, N.

Example 34: 6-(4-Chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) Intermediate p - 9-(4-Chlorophenylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

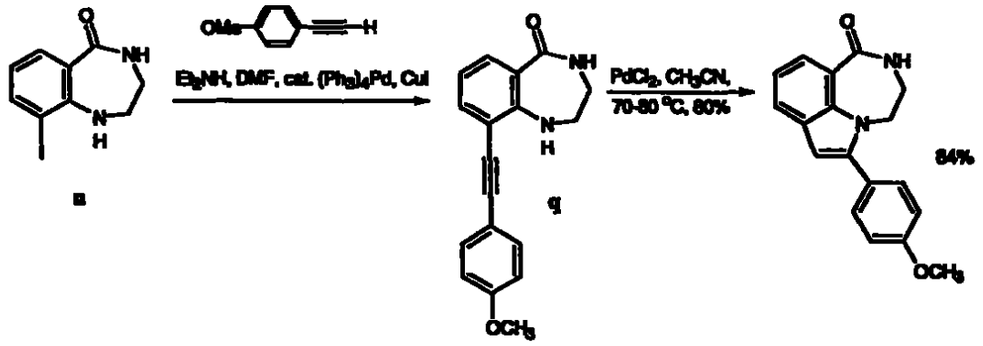
Using the procedure described above for preparation of intermediate o, 1-chloro-4-ethynylbenzene and intermediate n, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, were used to synthesize intermediate p (87%) as a yellow solid: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.31 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 296 (M^+).

(b) 6-(4-Chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one:

Using the procedure described above for preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate p in 69% yield as a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47-3.50 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 4.5 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{13}N_2OCl$ (M^+) 296.0716, found 296.0715. Anal. ($C_{17}H_{13}N_2OCl$) C, H, N.

5 152142 08319

Example 35: 6-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



n q

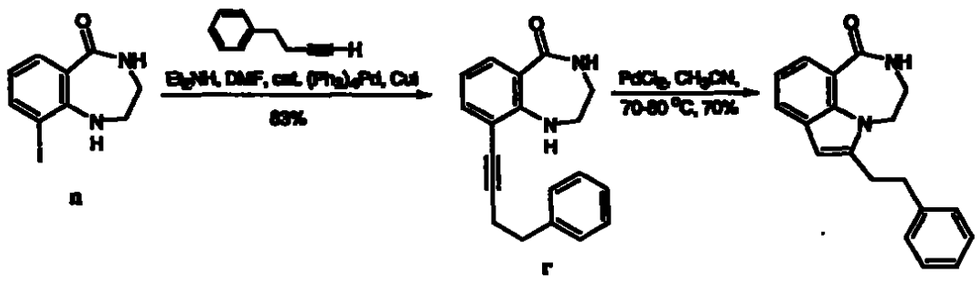
(a) Intermediate q - 9-(4-Methoxyphenylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

Using the procedure described above for preparation of intermediate o, 1-methoxy-4-ethynylbenzene and intermediate n, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, were used to synthesize intermediate q in 80% yield as a yellow solid: mp 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.20 (br s, 1H), 6.60 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.11 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 292 (M^+).

(b) 6-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one:

Using the procedure described above for preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate q in 84% yield as a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+) 292.1212, found 292.1218. Anal. ($C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Example 36: 6-Phenethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



n r

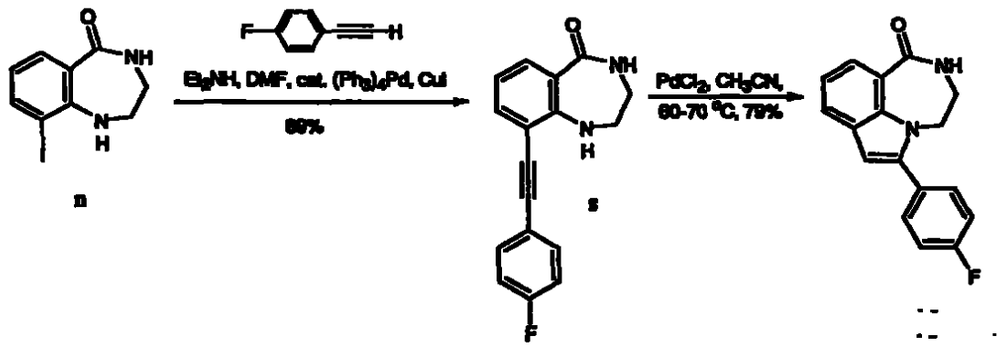
(a) Intermediate r - 9-(4-Phenylbutynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

Using the procedure described above for preparation of intermediate o, 4-phenyl-1-butyne and intermediate n, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, were used to synthesize intermediate r which was obtained in 83% yield as a pale brown solid: mp = 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.76-2.81 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 5.70 (bs, 1H), 6.53 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.23 (d, 1H, I = 6.0 Hz), 7.31-7.35 (m, 5H), 7.69 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.07 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz); LRMS (M^+) 290.

(b) 6-Phenethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one

Using the procedure described above for preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate r and obtained in 70% yield as a pale yellow solid; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.96-3.06 (m, 4H), 3.49-3.50 (m, 2H), 4.21 (bs, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, *J* = 6.0 HZ), 7.74 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.26 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz); HRMS calcd. for $C_{19}H_{18}N_2O$ (M^+) 290.1419, found 290.1421. Anal. ($C_{19}H_{18}N_2O$) C, H, N.

Example 37: 6-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) Intermediate s - 9-(4-Fluorophenylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

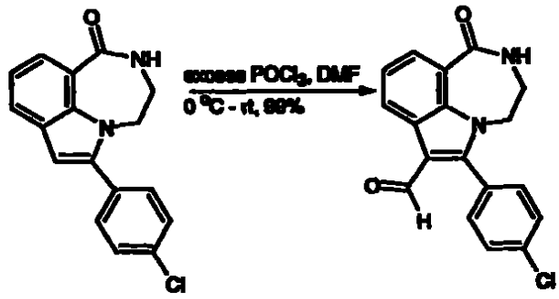
Using the procedure described above for preparation of intermediate o, 1-fluoro-4-ethynylbenzene and intermediate n, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, were used to synthesize intermediate s, which was obtained in 89% yield as a yellow solid: mp = 160-162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 6.61 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.27 (t, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.44 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 280. Anal. ($C_{17}H_{13}N_2OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

6015214v2 08314 9

(b) Title compound:

Using a similar procedure to that described above for preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate s in 79% yield as a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{17}H_{13}N_2OF$ (M^+) 280.1012, found 280.1002. Anal. ($C_{17}H_{13}N_2OF$) C, H, N.

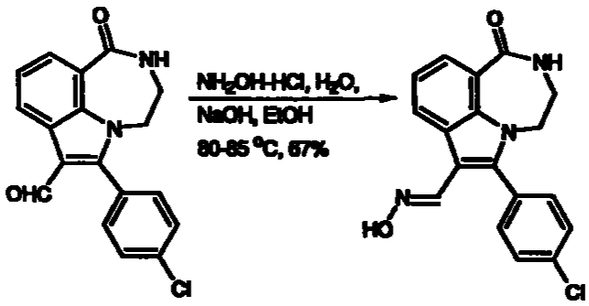
Example 38: 6-(4-Chloro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carboxaldehyde



$POCl_3$ (0.3 mL, 3.19 mmol) was slowly added to DMF (3 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 15 minutes and then was treated with a solution of 6-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 33, 0.070 g, 0.236 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was warmed to rt and stirred for 4h. After removing all solvent, the residue was taken up in H_2O, made basic (pH 12-14) using 50% aqueous NaOH, whereupon the product precipitated. The product was filtered, washed with water several times and dried to yield 0.077 g (99%) of a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.41-3.52 (m, 2H), 4.20-4.22 (m, 2H), 7.43 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.65 (s, 1H). HRMS calcd. for $C_{18}H_{13}N_2O_2Cl$ (M^+) 324.0665, found 324.0668. Anal. ($C_{18}H_{13}N_2O_2Cl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

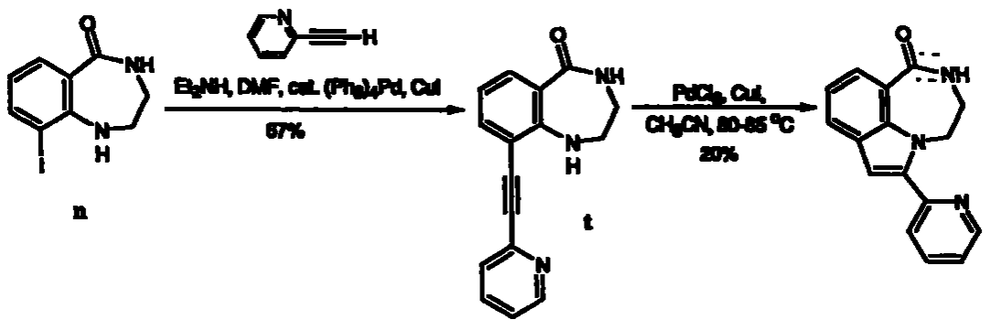
60152142 082199

Example 39: 6-(4-Chloro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carboxaldehyde oxime



$NH_2OH·HCl$ (0.027 g, 0.385 mmol) and NaOH (0.016 g, 0.385 mmol) were added to a suspension of the aldehyde 6-(4-chloro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carboxaldehyde (Example 38, 0.050 g, 0.154 mmol) in EtOH (5 mL) and H_2O (0.5 mL). The reaction mixture was heated at 80-85°C for 3h, cooled to rt and evaporated to dryness. The residue was taken up in ice-cold H_2O, whereupon a pale-yellow solid precipitated. The solid was filtered, washed with H_2O and then purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-5% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.035 g (67%) of the oxime: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.40 (bs, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.83 (s, 1H). HRMS calcd. for $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ (M^+ + H) 340.0853, found 340.0862. Anal. ($C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot 0.75\ CH_2Cl_2$) C, H, N.

Example 40: 6-Pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) Intermediate t - 9-Pyridin-2-ylethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one: Using the procedure described above for preparation of intermediate o, 2-ethynylpyridine and intermediate n, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, were used to

6015211v2 DB31

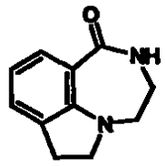
synthesize intermediate t in 67% yield as a brown solid: mp = 173-175°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.20-3.24 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 6.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 263.

(b) Title compound:

To a solution of the acetylene intermediate t (0.050 g, 0.190 mmol) in DMF (6 mL) was added CuI (0.003 g, 0.012 mmol) and $PdCl_2$ (0.005 g, 0.029 mmol) at rt. The reaction mixture was heated at 80-85°C for 4h. Upon completion of reaction (as indicated by TLC), the solvent was removed under vacuum and the crude residue was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.010 g (20%) of the product: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.38-3.55 (m, 2H), 4.64 (bs, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 4H), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 3.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{16}H_{13}N_3O$ (M^+) 263.1059, found 263.1062. Anal. ($C_{16}H_{13}N_3O$·0.8 H_2O) C, H, N.

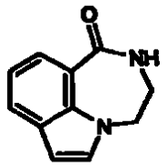
6015214v2 080319

Comparison Example 41: 3,4,6,7-Tetrahydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



This known compound was prepared according to the literature procedure of Hester et al. and references cited therein (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.92 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.47 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.49 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.49 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.86 (bs, 1H). HRMS calcd for $C_{11}H_{12}N_2O$ (M^+) 188.0950, found 188.0957. Anal. ($C_{11}H_{12}N_2O$) C, H, N.

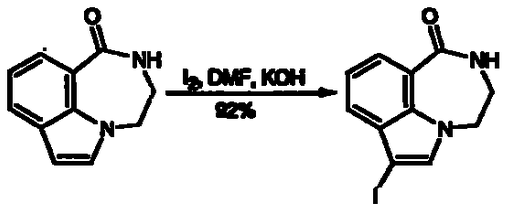
Comparison Example 42: 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



This known compound was prepared from 3,4,6,7-tetrahydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 41) according to the general procedure of Hester et al. and references

cited therein (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.56 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.11 (t, 1H J = 6.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.30 (bs, 1H). LRMS (M^+) 186. Anal. ($C_{11}H_{10}N_2O$·0.05 H_2O) C, H, N.

Example 43: 7-Iodo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



To a pale-yellow solution of 3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 42, 0.051 g, 0.274 mmol) in 5 mL DMF was added KOH (0.058 g, 1.03 mmol) and iodine (0.139 g, 0.548 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt overnight, at which time solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in EtOAc and washed with 0.1% aq sodium bisulfite, H_2O and brine. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 0.078 g (92%) of a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56-3.59 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.3 Hz). HRMS calcd. for $C_{11}H_9N_2OI$ (M^+) 311.9761, found 311.9776. Anal. ($C_{11}H_9N_2OI$) C, H, N.

Example 44: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carboxylic acid methyl ester



Triethylamine (0.11 mL, 0.747 mmol) was added to a mixture of 7-iodo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (from Example 43 without further purification, 0.074 g, 0.37 mmol) and bistriphenylphosphine palladium chloride (8.4 mg, 0.012 mmol) in 8 mL MeOH and 3 mL DMF at rt. The reaction mixture was heated at 50-55°C for 18 h under a CO atmosphere.

015214 0831

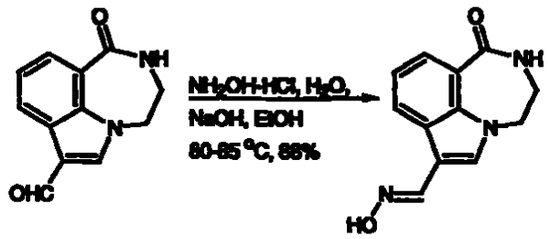
The solvent was removed under vacuum, and the residue was taken up in EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a yellow solid, which was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.025 g (28%) of a white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.34-3.60 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.46 (bs, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.40-8.50 (m, 1H). HRMS calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (M^+) 244.0848, found 244.0850. Anal. ($C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Example 45: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde



$POCl_3$ (16.37 g, 106.76 mmol) was slowly added to DMF (225 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 15 minutes and then treated with a solution of 3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 42, 1.46 g, 7.85 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was warmed to rt and stirred for 17 h. After removing all solvent, the residue was taken up in H_2O, made basic (pH 12-14) using 50% aqueous NaOH and extracted with EtOAc several times. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 1.6 g (95%) of a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.61 (m, 2H), 4.48 (bs, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.43-8.45 (m, 1H), 9.95 (s, 1H). HRMS calcd. for $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (M^+) 214.0742, found 214.0737. Anal. ($C_{12}H_{10}N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$) C, H, N.

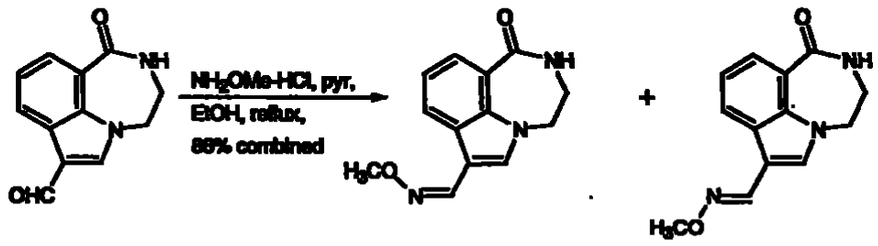
Example 46: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde oxime



60152142 080319

To a mixture of aldehyde 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde (from Example 45 without further purification, 0.050 g, 0.233 mmol) in EtOH (5 mL) and H_2O (0.5 mL) was added $NH_2OH{\cdot}HCl$ (0.041 g, 0.583 mmol) and NaOH (0.024 g, 0.583 mmol) at rt. The reaction mixture was heated at 80-85°C for 2 days. The resulting suspension was filtered and the remaining white solid (0.047 g, 88%) was washed with water and dried: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (bs, 2H), 4.36 (bs, 2H), 7.23 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H), 10.66 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{12}H_{11}N_3O_2$ (M^+) 229.0851, found 229.0843. Anal. ($C_{12}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Example 47: (Z) and (E) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde *O*-methyl-oxime



47a 47b

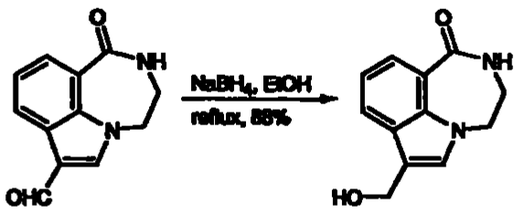
A solution of 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde (Example 45, 0.050 g, 0.234 mmol) and $MeONH_2{\cdot}HCl$ (0.020 g, 0.242 mmol) in EtOH (5 mL) and pyridine (5 mL) was refluxed for 20 h. The reaction mixture was then evaporated to dryness and the residue was taken up in H_2O and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-1% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.036 g (63%) of the (E) and 0.013 g (23 %) of the (Z) isomers.

(Z) isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.43 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, found 243.1020. Anal. ($C_{13}H_{13}N_3O_2{\cdot}0.1\ H_2O{\cdot}0.1$ EtOAc) C, H, N.

(E) isomer: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.34-8.38 (m, 2H). HRMS calcd. for $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, found 243.1016. Anal. ($C_{13}H_{13}N_3O_2{\cdot}0.25\ H_2O$) C, H, N.

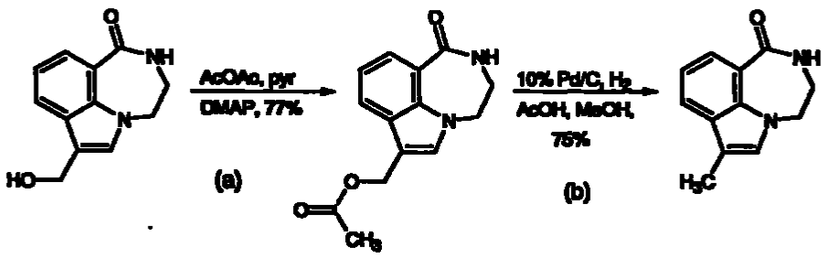
6015214v2 082199

Example 48: 7-Hydroxymethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



Sodium borohydride (0.018 g, 0.466 mmol) was added to a suspension of 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde (Example 45, 0.050 g, 0.233 mmol) in 15 mL EtOH. The reaction mixture was refluxed for 1.5 h, cooled to rt and the solvent was evaporated. The residue was partitioned between 1% aq NaOH and EtOAc. The organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a pale-yellow solid (88%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.55 (m, 2H), 4.31 (bs, 2H), 4.63 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.84 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.24-8.26 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (M^+) 216.0899, found 216.0908. Anal. ($C_{12}H_{12}N_2O_2$ 0.2H_2O) C, H, N.

Example 49: 7-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) Acetic acid-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-ylmethyl ester:

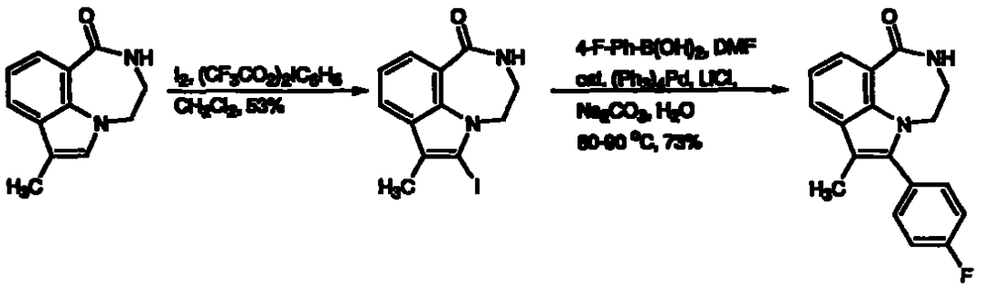
To a solution of alcohol 7-hydroxymethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 48, 1.007 g, 4.66 mmol) in acetic anhydride (1.1 mL, 11.65 mmol) and pyridine (25 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (0.057 g, 0.466 mmol). The mixture was stirred for 15 h at rt and then concentrated under vacuum. The residue was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.925 g (77%) of the acetate product: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.0 (s, 3H), 3.42-3.44 (bs, 2H), 4.23-4.25 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 9.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.30 (m, 1H).

(b) Title compound:

6015211.1 08314 9

Acetic acid-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-ylmethyl ester (0.508 g, 1.97 mmol) was dissolved in MeOH (70 mL) and glacial AcOH (30 mL). To the solution was added 10% Pd/C (0.076 g) and the suspension was stirred under an atmosphere of H_2 for 4.5 h at rt. The black suspension was filtered and the filtrate was concentrated to give a white solid, which was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-1% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.296 g (75%) of the title compound: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.52 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.27-4.28 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.22-8.24 (m, 1H). HRMS calcd. for $C_{12}H_{12}N_2O$ (M^+) 200.0950, found 200.0955. Anal. ($C_{12}H_{12}N_2O$) C, H, N.

Example 50: 6-(4-Fluoro-phenyl)-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



(a) 6-Iodo-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one:

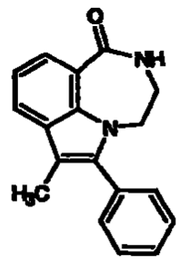
To a solution of 7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 49, 0.030 g, 0.150 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added iodine (0.038 g, 0.150 mmol) and bistrifluoroacetoxyiodobenzene (0.077 g, 0.180 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 5 min. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 10% $Na_2S_2O_3$. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-1% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.026 g (53%) of a pale-yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 3H), 3.33-3.35 (bs, 2H), 4.32-4.35 (bs, 2H), 7.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.80 (d, 1H J = 7.5 Hz), 8.30 (bs, 1H).

(b) Title compound:

To a solution of 6-iodo-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (0.061 g, 0.187 mmol) in DMF (5 mL) at rt was added 4-fluorobenzeneboronic acid (0.029 g, 0.206 mmol), Na_2CO_3 (0.050 g, 0.468 mmol) dissolved in minimum H_2O, LiCl (0.024 g, 0.561

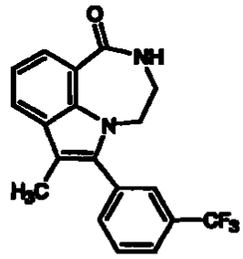
mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (0.011 g, 0.0094 mmol). The reaction mixture was stirred at 80-90°C for 19 h, at which time the solvent was evaporated under vacuum. The residue was taken up in H_2O and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a brown solid. This solid was subjected to flash silica gel chromatography eluting with a gradient of 0-1% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.044 g (73%) of the product as an off-white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 (s, 3H), 3.74 (bs, 2H), 3.39-4.37 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.57-8.59 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{18}H_{15}N_2OF$ (M^+) 294.1168, found 294.1175. Anal. ($C_{18}H_{15}N_2OF$·0.1 H_2O) C, H, N.

Example 51: 6-Phenyl-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



Using a procedure as described in Example 50(b), the title compound was synthesized from 6-iodo-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 50(a)), and phenylboronic acid to give a white solid in 70% yield: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 3.46 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 7.17 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.29-8.31 (m, 1H). LRMS (M^+) 276. Anal. ($C_{18}H_{16}N_2O$·0.4 H_2O) C, H, N.

Example 52: 6-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one

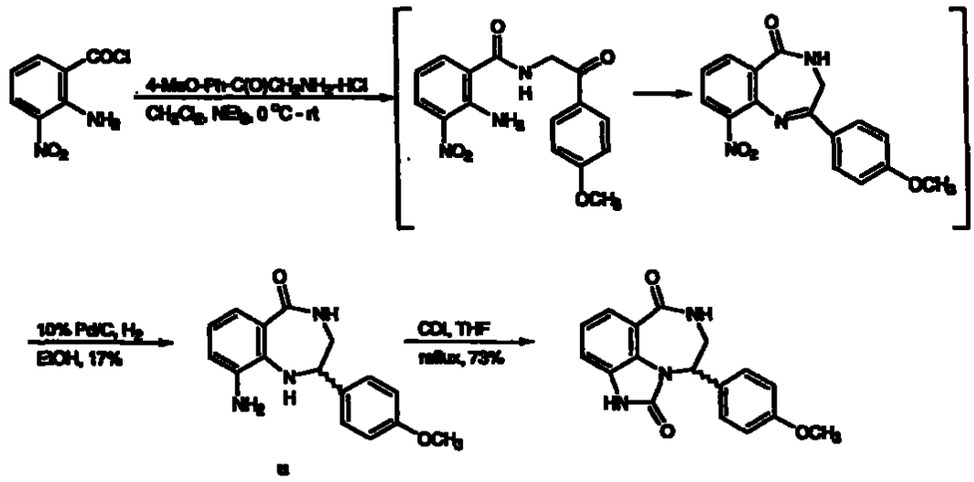


Using the procedure described in Example 50(b), the title compound was synthesized from 6-iodo-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 50(a)) and

60152142.0 319

3-trifluoromethylphenylboronic acid in 81% yield after purification by preparative HPLC. A gradient mobile phase, starting with 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN up to 2 min, then reaching 100% CH_3CN after 22 min, was used. R_t = 17.59 min. The title compound was obtained in the form of a white solid: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.77-7.88 (m, 6H), 8.32-8.36 (m, 1H). HRMS calcd. for $C_{19}H_{15}N_2OF_3$ (M^+) 344.136, found 344.1136. Anal. HPLC R_t = 14.9 min.

Example 53: (*RS*)-(±) - 9-(4-Methoxy-phenyl)-8,9-dihydro-2*H*,7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulene-1,6-dione



u

(a) Intermediate u - (*RS*)-(±)-9-Amino-2-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

This intermediate was prepared according to the procedure of Brealin et al., *J. Med. Chem.* (1995), 38:771-792. The acid chloride generated from 505 mg of 2-amino-3-nitrobenzoic acid (2.77 mmol) was treated with 558 mg of 2-amino-4'-methoxyacetophenone hydrochloride (2.77 mmol) and 715 mL Et_3N (5.54 mmol) at 0°C in CH_2Cl_2. After stirring overnight and warming to rt, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 and washed with saturated $NaHCO_3$, water and 1 N HCl. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give a yellow solid. The crude material was suspended in 150 mL EtOH containing 500 mg 10% Pd/C. This suspension was subjected to hydrogenation under H_2 at 60 psi for 48 h. An additional portion of 10% Pd/C was added after 24 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite® and concentrated. Purification by flash silica gel chromatography using a solvent system (40-

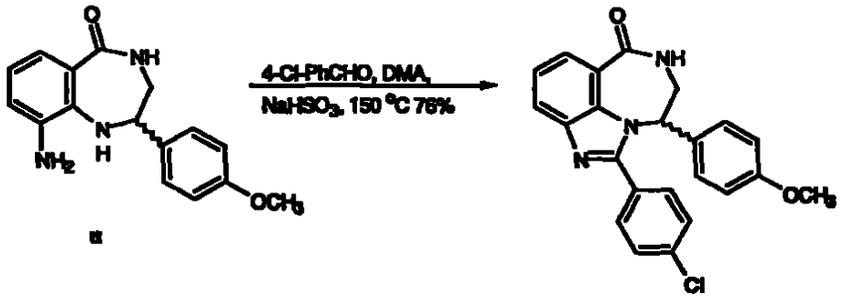
01521142 83199

50% CH_3CN/CH_2Cl_2) gave 140 mg (17%) of a yellow-orange solid: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.35 (bs, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (bs, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.58 (bt, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85-6.93 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz).

(b) Title compound:

A solution containing 35 mg of intermediate u (0.12 mmol) and 40 mg of carbonyldiimidazole in 3 mL of THF was refluxed for 6 h. The reaction mixture was cooled to rt, concentrated and purified by flash silica gel chromatography using a gradient solvent system (2.5-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) to give 27 mg (73%) of a yellow solid: IR (KBr) 3261, 2927, 1706, 1648, 1624, 1514, 1473, 1386, 1339, 1296, 1249, 1178, 1111, 1045, 1030, 756 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.67-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 5.68 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.13-6.18 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 9.37 (bs, 1H). LRMS calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_3$+H 310, found 310.

Example 54: (*RS*)-(±)-1-(4-Chloro-phenyl)-9-(4-methoxy-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*e*]azulen-6-one



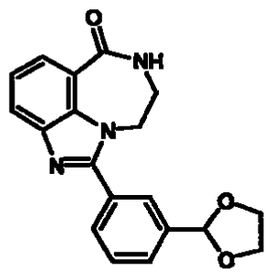
u

Following a reported procedure (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36), a solution containing 92 mg of intermediate u (0.32 mmol), 54 mg of 4-chlorobenzaldehyde (0.38 mmol) and 48 mg of sodium bisulfite (0.46 mmol) in 3 mL of DMA was heated to 150°C for 10 h. The reaction mixture was cooled to rt and poured into 200 mL of water. The resulting solid was filtered off and washed with water to give 98 mg (76%) of product as a yellow solid: IR (KBr) 3206, 3094, 2836, 1651, 1689, 1596, 1513, 1474, 1441, 1403, 1370, 1252, 1178, 1092, 1032, 1015, 1002, 843, 817, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.70-3.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 5.64 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.01-6.06 (m,

60152142 .082199

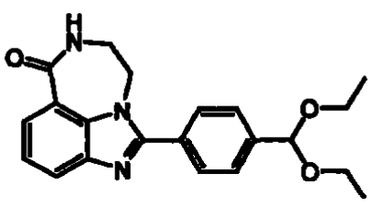
1H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.32-7.55 (m, 5H), 8.09 (d, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 46.90, 55.41, 61.82, 114.99, 116.92, 123.16, 124.52, 127.17, 127.42, 127.52, 129.03, 130.58, 131.01, 132.61, 137.00, 143.27, 153.62, 159.70, 168.76. LRMS calcd for $C_{23}H_{18}ClN_3O_2$ (M+H) 404, found 404. Anal. ($C_{23}H_{18}ClN_3O_2$ 0.2 H_2O) C, H, N, Cl.

Example 55: (3-[1,3]Dioxolan-2-yl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title product was prepared from diamine g and 3-[1,3]dioxolan-2-yl-benzaldehyde (Marx et al, *Liebig's Annalen der Chemie* 3 . (1992), 183) using CH_2Cl_2 as described in Example 19, except using CH_2Cl_2 as the workup solvent, to give 3.10 g (81%) of an off-white solid: mp = 223-225 °C; R_f = 0.23 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1635 1458 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.45 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{19}H_{17}N_3O_3$ 335.1270 (M^+), found 335.1278. Anal. ($C_{19}H_{17}N_3O_3$) C, H, N.

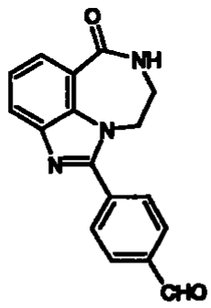
Example 56: 1-(4-Diethoxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title product was prepared in the manner described for Example 55 from terephthaldehyde-mono-diethyl acetal to give 1.19 g (77%) of a white solid: mp = 213-215°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanes); IR(KBr) 1660, 1605, 1481, 1307, 1055 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.18 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 3.48-3.63 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.36

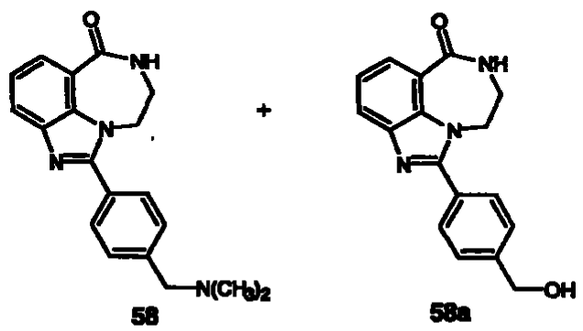
(t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.85-7.92 (m, 4H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{21}H_{23}N_3O_3$ 365.1739 (M^+), found 365.1749. Anal. ($C_{21}H_{23}N_3O_3$) C, H, N.

Example 57: 4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde



1-(3-Diethoxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (0.79 g, 2.18 mmol) was dissolved in EtOH (22 mL) and water (22 mL). Concentrated sulfuric acid (0.5 mL) was added, and the reaction brought to reflux for 5 h. The reaction mixture was cooled to rt, and the EtOH removed *in vacuo*. The residue was diluted with saturated $NaHCO_3$, and the resulting solids were filtered and washed with water, then dried under vacuum overnight to produce 0.47 g (74%) of white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.09-8.10 (m, 4H), 8.46-8.50 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

Example 58: 1-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



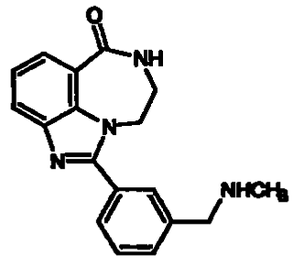
58 58a

Using the procedure described in Example 32, 0.37 g (71%) of 1-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one (58) was prepared from 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as

a white solid: mp = 227-230°C; R_f = 0.16 (7% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR(KBr) 1663, 1603, 1478, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.81-7.90 (m, 4H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{19}H_{20}N_4O$ 320.1637 (M^+), found 320.1639. Anal. ($C_{19}H_{20}N_4O$) C, H, N.

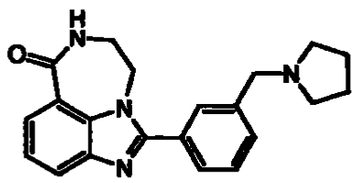
As described in Example 32, 0.33 g (19%) of 1-(4-hydroxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one (58a) was isolated as a by-product in the preparation of 1-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one as a white solid: mp = 262-264°C; R_f = 0.32 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1470, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.33-5.37 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), found 293.1153. Anal. ($C_{17}H_{15}N_3O_2$) C, H, N.

Example 59: 1-(3-Methylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



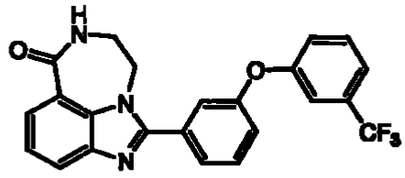
Using the procedure described in Example 32, 0.12 g (23%) of 1-(3-methylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one was prepared from 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde and methylamine as an amorphous white solid: mp = 110°C (dec); R_f = 0.08 (10% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR(KBr) 1655, 1464, 1381, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 3H), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{18}H_{17}N_4O$ 305.1402 $(M-H)^+$, found 305.1416. Anal. ($C_{18}H_{18}N_4O$·0.75 H_2O) C, H, N.

Example 60: 1-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



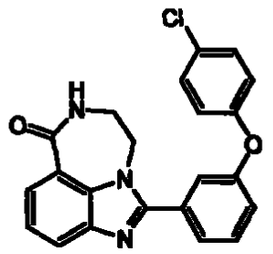
Using the procedure described in Example 32, 0.46 g (78%) of .1-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one was prepared from 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde and pyrrolidine as an amorphous off-white solid: mp = 92°C (dec); R_f = 0.21 (10% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR(KBr) 1659, 1464, 1379, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 2.47-2.50 (m, 4H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.42-8.46 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{21}H_{21}N_4O$ 345.1715 $(M-H)^+$, found 345.1719. Anal. ($C_{21}H_{22}N_4O$•0.2 H_2O) C, H, N.

Example 61: 1-[3-(3-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



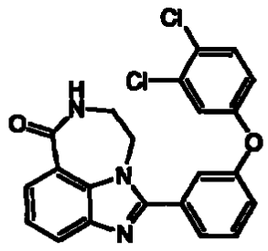
The title compound was prepared as described in Example 55 from 3-[3-(trifluoromethyl)phenoxyl]benzaldehyde to give 0.089 g (48%) of a white solid: mp = 121-122°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanes); IR(KBr) 1661, 1580, 1445, 1327, 1126 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{23}H_{17}N_3O_2F_3$ 424.1273 (M+H), found 424.1277. Anal. ($C_{23}H_{16}N_3O_2F_3$•1.0 H_2O) C, H, N.

Example 62: 1-[3-(4-Chlorophenoxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was prepared as described in Example 55 from 3-(4-chlorophenoxy)benzaldehyde, yielding 0.114 g (66%) of a white solid: mp = 211-212°C; R_f = 0.16 (75% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1659, 1578, 1483, 1462, 1233 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{22}H_{16}N_3O_2Cl$ 389.0931 (M^+), found 389.0948. Anal. ($C_{22}H_{16}N_3O_2Cl$·0.25 H_2O) C, H, N.

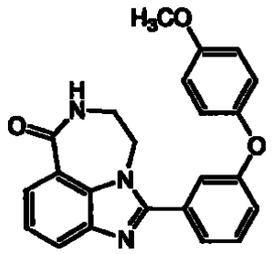
Example 63: 1-[3-(3,4-Dichlorophenoxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was prepared in a manner analogous to Example 55 from 3-(3,4-dichlorophenoxy)benzaldehyde to give 0.084 g (45%) of a white amorphous solid: mp = 252-254°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1657, 1578, 1468, 1263 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.8 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.43 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), found 423.0538. Anal. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$·0.3 H_2O) C, H, N.

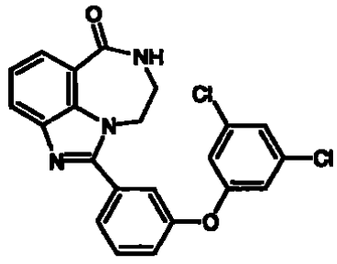
60152142 · 083199

Example 64: 1-[3-(4-Methoxyphenoxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was prepared as described in Example 55 from 3-(4-methoxyphenoxy)benzaldehyde to give 0.13 g (84%) of a white solid: mp = 196-198°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1660, 1505, 1462, 1215 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.43-4.46 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{23}H_{19}N_3O_3$ 385.1341 (M^+), found 385.1442. Anal. ($C_{23}H_{19}N_3O_3$•0.4 H_2O) C, H, N.

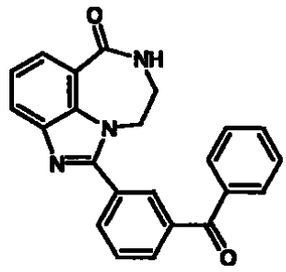
Example 65: 1-[3-(3,5-Dichlorophenoxy)-phenyl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was prepared as described in Example 55 from 3-(3,5-dichlorophenoxy)benzaldehyde to give 0.14 g (86%) of a white solid: mp = 258-259°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1663, 1576, 1431, 1250 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.18 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.58-7.74 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.46 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), found 423.0549. Anal. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$•0.2 H_2O) C, H, N.

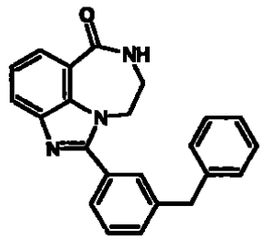
6015214.2 082199

Example 66: 1-(3-Benzoylphenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



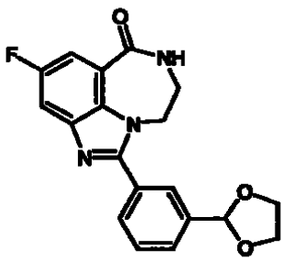
The title compound was prepared as described in Example 2 from 3-benzoylbenzoyl chloride (Ito et al., *J. Org. Chem.* (1985), 50:2893). Reaction time was 72 hours at room temperature, using CH_2Cl_2 as the workup solvent to give 0.12 g (65%) of white solid: mp = 237-238°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69-7.94 (m, 7H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.46 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{23}H_{17}N_3O_2$ 367.1321 (M^+), found 367.1306. Anal. ($C_{23}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Example 67: 1-(3-Benzylphenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



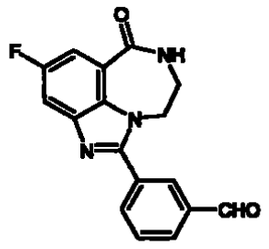
The title compound was prepared as described in Example 2 from 3-benzylbenzoyl chloride (Norris and Ware, *J. Amer. Chem. Soc.* (1939), 61:1418). Reaction time was 72 hours at room temperature, using CH_2Cl_2 as the workup solvent to give 0.13 g (68%) of white solid: mp = 205-208 °C; R_f = 0.18 (75% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1655, 1464, 1381, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50-3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{23}H_{19}N_3O$ 353.1528 (M^+), found 353.1527. Anal. ($C_{23}H_{19}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Example 68: 1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



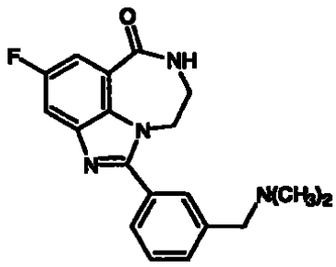
The title compound was prepared as described in Example 55 from intermediate l (Example 18) instead of intermediate g to give 0.60 g (54%) of a white solid: mp = 262-264°C (dec); R_f = 0.11 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1667, 1487, 1460, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{19}H_{16}N_3O_3F$ 353.1176 (M^+), found 353.1183. Anal. ($C_{19}H_{16}N_3O_3F$•0.25 H_2O) C, H, N.

Example 69: 3-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde



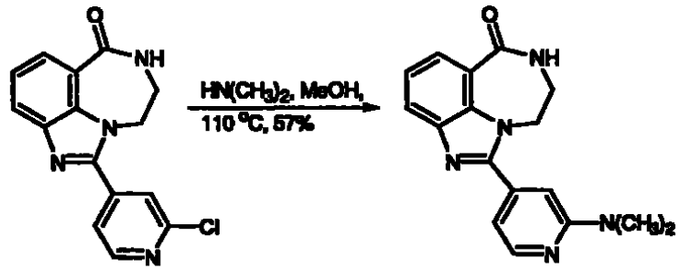
Using the deprotection procedure described in Example 31, 0.43 g (89%) of 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde was generated as a white solid: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56–3.58 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.64 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 10.14 (s, 1H).

Example 70: 1-(3-Dimethylaminomethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



Using the reductive amination procedure described in Example 32, 0.067 g (31%) of 1-(3-dimethylaminomethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one was prepared from 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as a white solid: mp = 215-217°C (dec); R_f = 0.11 (7% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR (KBr) 1663, 1485, 1383 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.61 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz). HRMS calcd for $C_{19}H_{18}N_4OF$ 337.1465(M-H), found 337.1464. Anal. ($C_{19}H_{19}N_4OF$•0.25 H_2O) C, H, N.

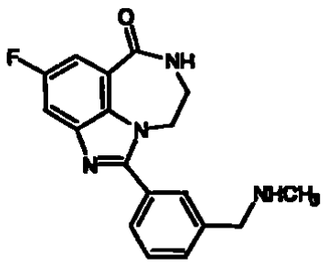
Example 71: 1-(2-Dimethylamino-pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The product from Example 15 (0.087 g, 0.29 mmol) was suspended in EtOH (4 mL) in a sealed tube reaction vessel equipped with a magnetic stir bar. Dimethylamine (2M/MeOH, 4.37 mL, 8.75 mmol) was added and the vessel was sealed, stirred and heated to 110 °C for 6 h. Additional dimethylamine solution (2 mL) was added, and the reaction stirred at 110 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo*, and the product was purified by column chromatography (0-5% MeOH/EtOAc) to give 0.051 g (57%) of a white solid: mp = 266-268°C;

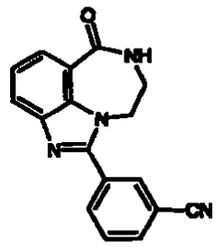
R_f = 0.16 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1611, 1510 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 1.0, 7.7 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{17}H_{17}N_5O$ 307.1433 (M^+), found 307.1431. Anal. ($C_{17}H_{17}N_5O$) C, H, N.

Example 72: 1-(3-Methylaminomethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



Using the reductive amination procedure described in Example 32, 0.037 g (18%) of 1-(3-methylaminomethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one was prepared from methylamine (2M/MeOH) and 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as a white solid: mp = 196-198°C; R_f = 0.03 (7% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1487, 1466, 1134 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.62 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{18}H_{17}N_4OF$ 323.1308 (M^+), found 323.1305. Anal. ($C_{18}H_{17}N_4OF$·0.3 H_2O) C, H, N.

Example 73: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzonitrile

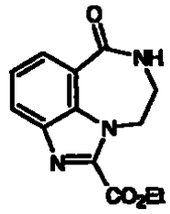


The title compound was prepared as described in Example 55 from 3-cyanobenzaldehyde to give 0.143 g (30%) of a white solid: mp = 283-284°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 2233, 1659, 1462 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H),

60152142 .082180

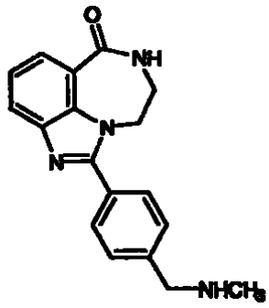
7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.66-7.83 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{17}H_{12}N_4O$ 288.1011 (M^+), found 288.1002. Anal. ($C_{17}H_{12}N_4O$•0.5H_2O) C, H, N.

Example 74: 6-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-carboxylic acid ethyl ester



The title compound was prepared as described in Example 55 from ethyl glyoxalate (50 in toluene) to give 0.086 g (28%) of an off-white solid: mp = 237-239°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1719, 1663, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.35-3.36 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 259.0957 (M^+), found 259.0965. Anal. ($C_{13}H_{13}N_3O_3$•0.1 H_2O) C, H, N.

Example 75: 1-(4-Methylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-one

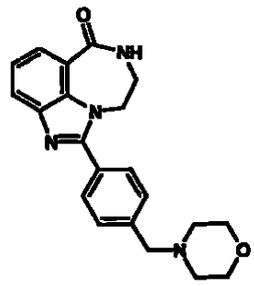


Using the reductive amination procedure described in Example 32, 0.44 g (53%) of 1-(4-methylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one was prepared from methylamine (2M/MeOH) and 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as a white solid: mp = 169-172°C; R_f = 0.08 (10% methanolic ammonia/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1480, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.1 Hz),

6015214.2 08199

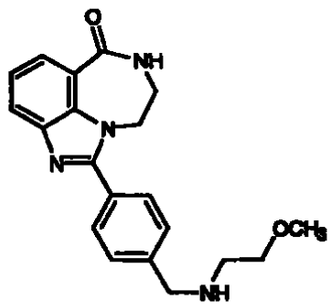
7.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{18}H_{18}N_4O$ 306.1480 (M^+), found 306.1486. Anal. ($C_{18}H_{18}N_4O$•0.5 H_2O) C, H, N.

Example 76: 1-(4-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



Using the reductive amination procedure described in Example 32, 0.097 g (38%) of 1-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one was prepared from morpholine and 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as a white solid: mp = 285-286°C (dec); R_f = 0.11 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1653, 1483, 1113 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.40-2.41 (m, 4H), 3.15-3.17 (m, 2H), 3.26-3.61 (m, 6H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 362.1743 (M^+), found 362.1737. Anal. ($C_{21}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Example 77: 1-(4-[(2-Methoxyethylamino)methyl]-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one

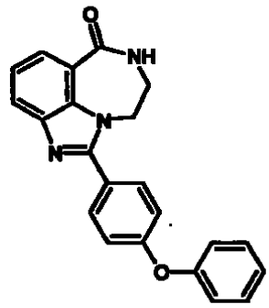


Using the reductive amination procedure described in Example 32, 0.091 g (38%) of the title compound was prepared from 2-methoxyethylamine and 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-

6 0152142 0831

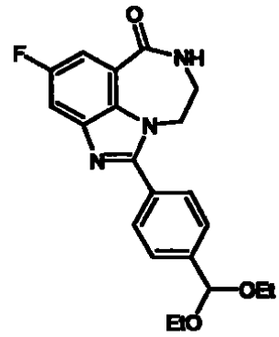
triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde as a white solid: mp = 154-157°C; R_f = 0.11 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1659, 1483, 1088 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.67 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.42 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{20}H_{22}N_4O_2$ 350.1743 (M^+), found 350.1756. Anal. ($C_{20}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Example 78: 1-(4-Phenoxyphenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-one



The title compound was prepared as described in Example 55 from 4-phenoxybenzaldehyde to give 0.13 g (67%) of a white solid: mp = 259-264°C; IR (KBr) 1664, 1591, 1480 1236 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 4H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{22}H_{17}N_3O_2$ 355.1321 (M^+), found 355.1321. Anal. ($C_{22}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

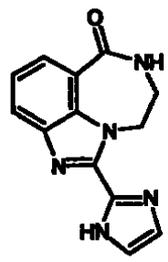
Example 79: 1-(4-Diethoxymethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



6015214.2 08199

The title compound was prepared in the manner described for Example 55 from terephthalaldehyde-mono-diethyl acetal and intermediate l (Example 18) instead of intermediate g to give 1.61 g (79%) of a white solid: mp = 219-221°C; R_f = 0.39 (90% EtOAc/hexanes); IR (KBr) 1667, 1611, 1464 1107 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 3.48-3.65 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.87 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.61 (t, 1H, J = 8.3 Hz). HRMS calcd for $C_{21}H_{22}N_3O_3$ 383.1645 (M^+), found 383.1640. Anal. ($C_{21}H_{22}N_3O_3$) C, H, N.

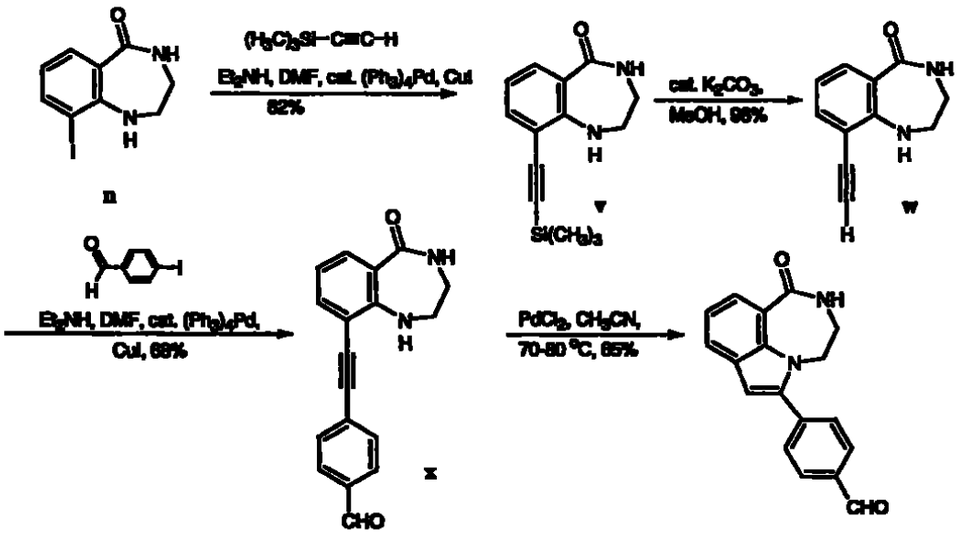
Example 80: 1-(1*H*-Imidazol-2-yl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



The title compound was prepared following the procedure described in Example 4 from intermediate g and imidazole-2-carboxaldehyde to give 0.047 g (33%) of a white solid: mp = 227-228°C (dec); R_f = 0.13 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1645, 1611, 1497, 1402 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.36-3.38 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.42-8.45 (m, 1H), 13.34 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{13}H_{11}N_5O$ 253.0964 (M^+), found 253.0957. Anal. ($C_{13}H_{11}N_5O$·0.25 MeOH) C, H, N.

6 1380.2h125109

Example 81: 4-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde



(a) Intermediate v – 9-(Trimethylsilanylethynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

A mixture of intermediate n (Example 34) (1.0 g, 3.47 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (5.0 mL, 34.7 mmol), tetrakistriphenylphosphine palladium(0) (0.04 g, 34.7 μmol), CuI (0.013 g, 69.4 μmol) in diethylamine (10 mL), and DMF (10 mL) was stirred at rt for 5h. The solvent was evaporated and the residue was taken up in H_2O, and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography eluting with a gradient of 0-5% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.733 g (82%) of a brown solid: mp 180-182°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.25 (s, 9H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 5.90 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 258 (M^+).

(b) Intermediate w – 9-Ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one:

A mixture of intermediate v (0.712 g, 2.76 mmol) and K_2CO_3 (0.038 g, 0.276 mmol) in MeOH (35 mL) was stirred at rt for 2.5 h. The solvent was evaporated and the residue taken up in H_2O, and extracted with EtOAc several times. The combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give 0.50 g (98%) of a brown solid, which was used in the next step without further purification: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.15-3.23 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 186 (M^+).

(c) Intermediate x -4-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-ylethynyl)-benzaldehyde:

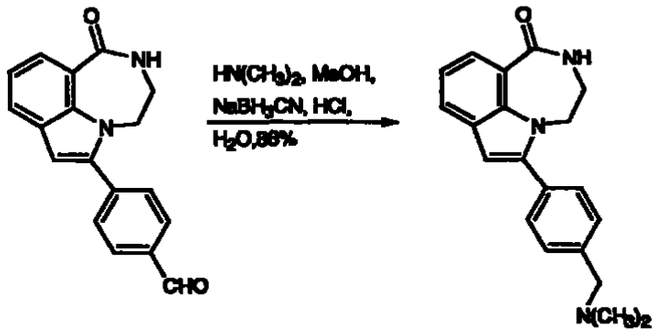
Using the procedure described for the preparation of intermediate o, intermediate w and 4-iodo-benzaldehyde were used to synthesize intermediate x in 68% yield as a bright-yellow solid: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 290 (M^+).

(d) Title compound:

Using the procedure described for the preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate x in 65% yield as a bright-yellow solid: mp 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.49 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81-7.88 (m, 4H), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.08 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

6015214.2 08280.0231799

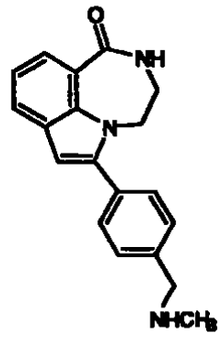
Example 82: 6-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



2M Dimethylamine in methanol (8.2 mL, 16.34 mmol) was added to a suspension of 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde (0.55 g, 1.90 mmol) in MeOH (110 mL) at rt. The reaction mixture was heated to reflux until the suspension went into solution. The reaction mixture was cooled to rt, and a solution of $NaCNBH_3$ (0.131 g, 2.09 mmol) and $ZnCl_2$ (0.143 g, 1.05 mmol) in MeOH (55 mL) was slowly added. ,The pH of the reaction mixture was adjusted to from 3 to 4 using 2M HCl-methanol. The reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h. Upon completion of the reaction, concentrated HCl was added (pH 1) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was diluted with H_2O, made basic (pH 12-14) with 50% aqueous NaOH and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The crude mixture was purified by column

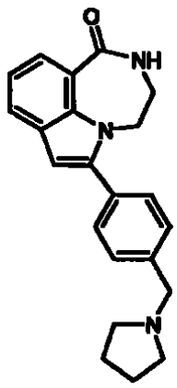
chromatography eluting with a gradient of 0-7% MeOH in $CHCl_3$ followed by 3-8% MeOH / NH_3 in $CHCl_3$ to give 0.52 g (86%) of a pale-yellow solid: mp 140-142 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 10 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 10 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 5 Hz). HRMS calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), found 319.1678. Anal. ($C_{20}H_{21}N_3O$-0.3 H_2O) C, H, N.

Example 83: 6-(4-Methylaminomethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



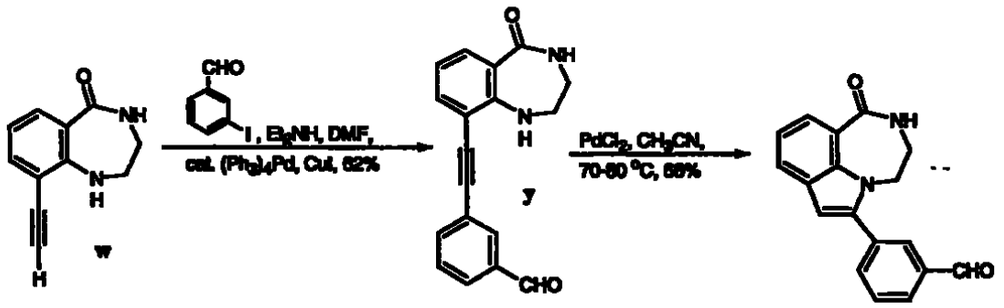
Using the reductive amination procedure described in Example 82, the title compound was synthesized from 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde and methylamine in 71% yield as a pale-yellow solid: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), found 305.1536. Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O$-0.1H_2O) C, H, N.

Example 84: 6-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



Using the reductive amination procedure described in Example 82, the title compound was synthesized from 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde and pyrrolidine in 76% yield as a pale-yellow solid: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for 345.1841 (M^+), found 345.1835. Anal. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Example 85: 3-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde



(a) Intermediate y–3-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-ylethynyl)-benzaldehyde:

Using the procedure described for the preparation of intermediate o, intermediate w, 9-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-one, and 3-iodo-benzaldehyde were used to synthesize intermediate y in 62% yield as a yellow solid: mp 176-178°C; ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0

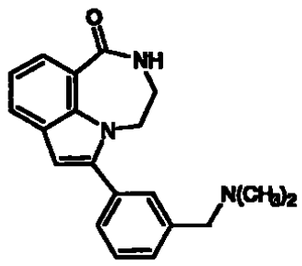
60152142 - 083199

Hz), 7.66 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). LRMS 291 (M^+ + H).

(b) Title compound:

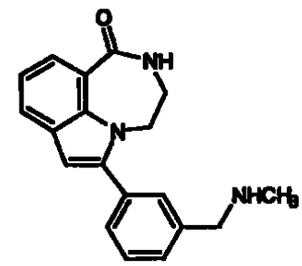
Using the procedure described for the preparation of 6-phenyl-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-one (Example 33), the title compound was synthesized from intermediate y and obtain in 66% yield as a pale-yellow solid: mp 192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.49-3.51 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.11 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

Example 86: 6-(3-Dimethylaminomethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



Using the reductive amination procedure described in Example 82, the title compound was synthesized from 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde and dimethylamine in 87% yield as a white solid: mp 98-100°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.47 (br s, 4H), 4.30-4.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), found 319.1682. Anal. ($C_{20}H_{21}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

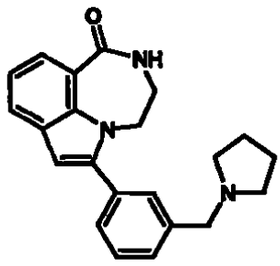
Example 87: 6-(3-Methylaminomethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



60152142 .083199

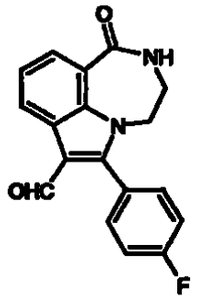
Using the reductive amination procedure described in Example 82, the title compound was synthesized from 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde and methylamine in 94% yield as a pale-yellow solid: mp 128-130°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), found 305.1520. Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O$·0.6 H_2O) C, H, N.

Example 88: 6-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one



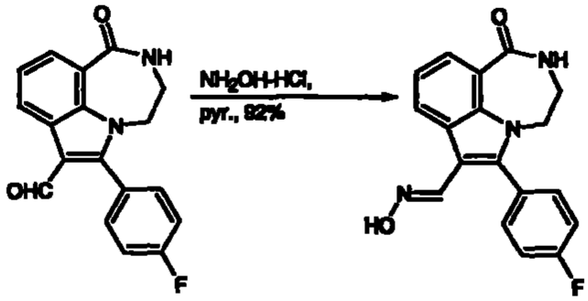
Using the reductive amination procedure described in Example 82, the title compound was synthesized from 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-yl)-benzaldehyde and pyrrolidine in 92% yield as a pale-yellow solid: mp 158-160°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.49 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O$ 345.1841 (M^+), found 345.1848. Anal. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.4 H_2O) C, H, N.

Example 89: 6-(4-Fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde



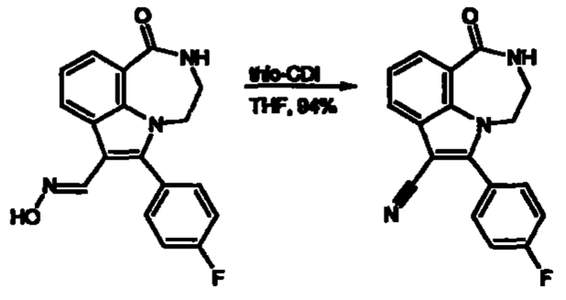
Following the procedure described in Example 38, the title compound was synthesized form 6-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one as a white solid in 94% yield: mp 268-270 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.64 (s, 1H). LRMS 309 (M^+ + H).

Example 90: 6-(4-Fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde oxime



Hydroxylamine hydrochloride (0.10 g, 0.325 mmol) was added to a solution of 6-(4-fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde (56.0 mg, 0.813 mmol) in pyridine (10 mL) and stirred at rt for 20 h. Upon consumption of the aldehyde as indicated by TLC, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in 2N HCl and extracted with EtOAc several times. The combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give 97 mg (92%) of a pale-yellow solid: mp 277-279°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50 (br s, 2H), 4.12-4.14 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.43 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.80 (s, 1H). HRMS calcd. for $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), found 323.1066.

Example 91: 6-(4-Fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrile

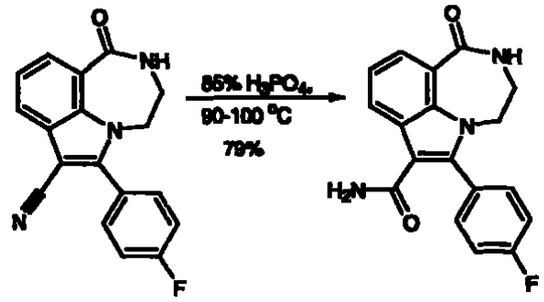


6 1521492.082199

Thiocarbonyldiimidazole (0.415 g, 2.33 mmol) was added to a solution 6-(4-fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehyde oxime (0.301 g, 0.932 mmol) in THF (70 mL) at rt and stirred for 4 h. Upon consumption of the oxime as indicated by TLC, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed with 10% HCl and then with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give a yellow oil, which was purified by column chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.268 g (94%) of a pale-yellow solid: mp 248-250°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52 (br s, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.77 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.55 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{18}H_{12}N_3OF$ 305.0964 (M^+), found 305.0951. Anal. ($C_{18}H_{12}N_3OF$·0.1 H_2O) C, H, N.

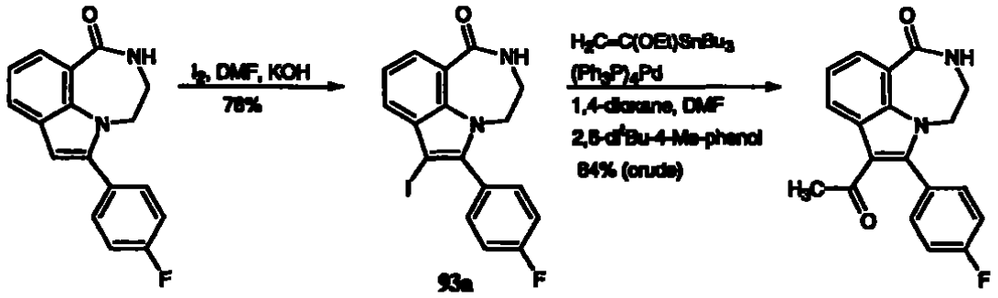
60152142 · 08219

Example 92: 6-(4-Fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carboxylic acid amide



A suspension of 6-(4-fluoro-phenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrile (Example 91) (0.05 g, 0.164 mmol) in 85% H_3PO_4 (7 mL) was heated at 90-100 °C for 22 h. Upon consumption of starting material (as indicated by TLC) the reaction mixture was poured into H_2O and extracted with EtOAc several times. The combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give a pink oil, which was purified by column chromatography eluting with a gradient of 0-5% MeOH in $CHCl_3$ to give 0.042 g (79%) of a pale-yellow solid: mp 287-289°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47 (br s, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.28 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), found 323.1063. Anal. ($C_{18}H_{14}N_3O_2F$·0.5 H_2O) C, H, N.

Example 93: 7-Acetyl- 6-(4-fluoro-phenyl)-3,4-dihydro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi] indol-1-one



(a) 6-(4-Fluoro-phenyl)-7-iodo-1-oxo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one:

Following the procedure described in Example 43, 6-(4-fluoro-phenyl)-7-iodo-1-oxo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one was synthesized form 6-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (Example 37), yielding a pale-yellow solid in 78% yield: mp 283-285 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48 (br s, 2H), 4.15-4.18 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.41 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t ,1H, J = 6.0 Hz). LRMS 407 (M^+ + H).

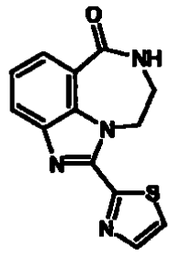
(b) Title compound:

A solution of 6-(4-fluoro-phenyl)-7-iodo-1-oxo-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-one (0.10 g, 0.246 mmol), ethoxyvinyl tributyltin (0.11 mL, 0.320 mmol), tetrakistriphenyl phosphine palladium (14.0 mg, 0.0123 mmol) and a trace of 2,6-di-t-butyl-4-methyl phenol in 1,4-dioxane (20 mL) and DMF (1 mL) was heated at 90-95 °C for 20 h. Upon consumption of starting material (as indicated by TLC), the solvent was evaporated to dryness. The residue was taken up in 1N HCl and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give a yellow oil, which was purified by column chromatography eluting with a gradient of 0-3% MeOH in $CHCl_3$ to yield 49.0 mg (64% crude) of a yellow solid. Of this solid, 36.0 mg was further purified by preparative HPLC. A gradient mobile phase, starting with 90% H_2O with 0.1% TFA, 10% CH_3CN with 0.1% TFA up to 2 min, then reaching 35% H_2O with 0.1% TFA, 65% CH_3CN with 0.1% TFA after 22 min, was used. Rt = 10.61 min. The pure fractions were collected and concentrated under vacuum to give 15 mg (26%) of the pure product: mp 275-276 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 6.0 Hz),

5015214v2 .083199

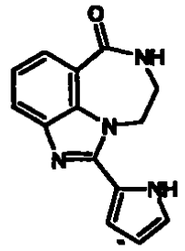
8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calcd. for $C_{19}H_{15}N_2O_2F$ 322.1117 (M^+), found 322.1131. Anal HPLC R_t = 8.61 min.

Example 94: 1-(Thiazol-2-yl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



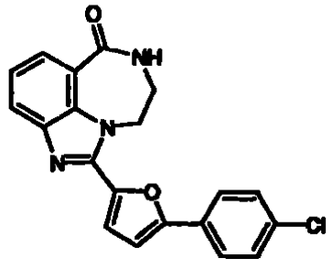
The title compound was prepared following the procedure described in Example 55 from intermediate g and 2-thiazolecarboxaldehyde to give 0.057 g (37%) of a white solid: mp = 271-276 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1466, 1379 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.30 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{13}H_{10}N_4OS$ 270.0575 (M^+), found 270.0566. Anal. ($C_{13}H_{10}N_4OS$) C, H, N.

Example 95: 1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



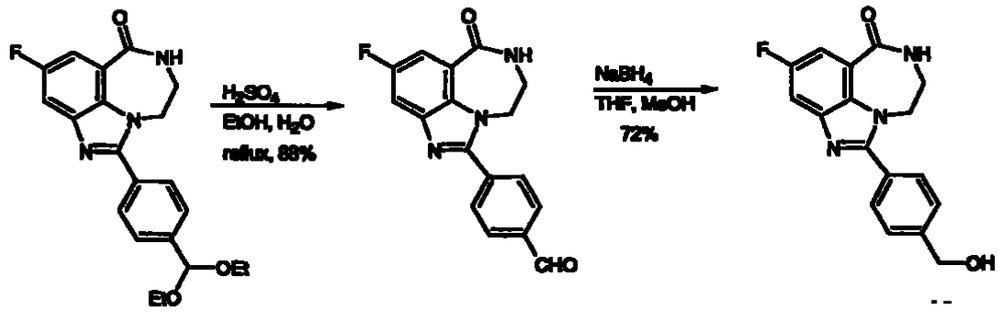
The title compound was prepared following the procedure described in Example 55 from intermediate g and pyrrole-2-carboxaldehyde to give 0.061 g (40%) of an amber solid: mp = 327-332°C (dec); R_f = 0.25 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1586, 1497, 1470 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.36 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 6.04-6.06 (m, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.20 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calcd for $C_{14}H_{12}N_4O$ 252.1011 (M^+), found 252.1008. Anal. ($C_{14}H_{12}N_4O$•0.25 H_2O) C, H, N.

Example 96: 1-[5-(4-Chlorophenyl)-furan-2-yl]-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



The title compound was prepared following the procedure described in Example 55 from intermediate g and 5-(4-chlorophenyl)-2-furaldehyde to give 0.038 g (22%) of a light-yellow solid: mp = 341-344 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1487, 1381, 1090 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.64-3.66 (m, 2H), 4.70-4.71 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.47-8.51 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$ 363.0775 (M^+), found 363.0789. Anal. ($C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$•0.25 H_2O) C, H, N.

Example 97: 4-Fluoro-1-(hydroxymethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



(a) 4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde (97a) was prepared following the procedure described in Example 57 from 1-(4-diethoxymethyl-phenyl)-4-fluoro-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one (Example 79) to give 1.11 g (88%) of a white solid, which was used in the next step without further purification: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.56 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J = 2.6, 10.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 2.6, 8.9 Hz), 8.10 (s, 4H), 8.2-8.66 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

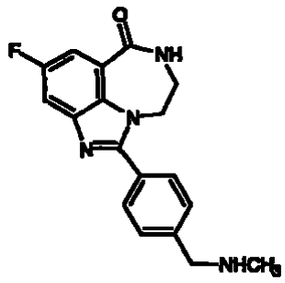
(b) Title compound:

6015214.2 08199

4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-yl)-benzaldehyde (97a) (0.10 g, 0.33 mmol) was suspended in 1:1 THF/MeOH (2 mL). Sodium borohydride (0.014 g, 0.36 mmol) was added portionwise, and the reaction stirred at rt for 1 h. The solvents were removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography (0-2% MeOH/EtOAc) to give 0.073 g (72%) of a white solid: mp = 273-275°C; R_f = 0.18 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1319 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 5.36 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, *J* = 2.6, 10.6 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{17}H_{14}N_3O_2F$ 311.1070 (M^+), found 311.1058. Anal. ($C_{17}H_{14}N_3O_2F$) C, H, N.

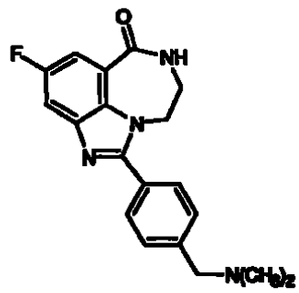
6015214.2 08199

Example 98: 4-Fluoro-1-(4-methylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



The title compound was prepared following the procedure described in Example 32 from aldehyde 97a and methylamine (2M/MeOH) to give 0.069 g (42%) of a white solid: mp = 204-208°C (dec); R_f = 0.03 (7% methanolic ammonia/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1437 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.54-3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{18}H_{17}N_4OF$ 324.1386 (M^+), found 324.1378. Anal. ($C_{18}H_{17}N_4OF \cdot 0.3H_2O$) C, H, N.

Example 99: 4-Fluoro-1-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-8,9-dihydro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-one



The title compound was prepared following the procedure described in Example 32 from aldehyde **97a** and dimethylamine (2M/MeOH) to give 0.10 g (60%) of a white solid: mp = 240°C (dec); R_f = 0.08 (7% methanolic ammonia/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1669, 1607, 1487, 1458 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calcd for $C_{19}H_{19}N_4OF$ 338.1543 (M^+), found 338.1558. Anal. ($C_{19}H_{19}N_4OF$•0.2H_2O) C, H, N.

PARP Enzyme Inhibition Assay:

The PARP enzyme-inhibiting activities of the compounds were assayed as described by Simonin et al. (*J. Biol. Chem.* (1993), 268:8529-8535) and Marsischky et al. (*J. Biol. Chem.* (1995), 270:3247-3254) with minor modifications as follows. Samples (50 μL) containing 20 nM purified PARP protein, 10 μg/mL DNAse I-activated calf thymus DNA (sigma), 500 μM NAD^+, 0.5 μCi [^{32}P]NAD^+, 2% DMSO, and various concentrations of test compounds were incubated in sample buffer (50 mM Tris pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM tris(carboxyethyl)phosphine HCl) at 25°C for 5 minutes. Under these conditions, the reaction rate was linear for times up to 10 minutes. The reaction was stopped by the addition of an equal volume of ice-cold 40% trichloroacetic acid to the samples, which were then incubated on ice for 15 minutes. The samples were then transferred to a Bio-Dot microfiltration apparatus (BioRad), filtered through Whatman GF/C glass-fiber filter paper, washed 3 times with 150 μL of wash buffer (5% trichloroacetic acid, 1% inorganic pyrophosphate), and dried. [^{32}P]ADP-Ribose incorporation into the acid-insoluble material was quantitated using a PhosphorImager (Molecular Dynamics) and ImageQuant software. Inhibition constants (K_i) were calculated by

01521402.082199

non-linear regression analyses using the velocity equation for competitive inhibition (Segel, *Enzyme Kinetics: Behavior and Analysis of Rapid Equilibrium and Steady-State Enzyme Systems*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1975), 100-125). In the case of tight-binding inhibitors, 5 nM enzyme was used and the reaction was incubated at 25°C for 25 minutes. K_i values for tight-binding inhibitors were calculated using the equation described by Sculley et al. (*Biochim. Biophys. Acta* (1986), 874:44-53).

Cytotoxicity Potentiation Assay:

A549 cells (ATCC, Rockville, MD) were seeded into 96-well cell culture plates (Falcon brand, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 16 to 24 hours before experimental manipulation. Cells were then treated with a test compound (or a combination of test compounds where indicated) each at a concentration of 0.4 μM for either 3 days or 5 days. At the end of treatments, relative cell number was determined either by MTT assay or SRB assay. For the MTT assay, 0.2 μg/μl of MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) was added to each well of a plate, and the plate was incubated in a cell-culture incubator for 4 hours. Metabolized MTT in each well was solubilized in 150 μl of DMSO (Sigma Chemical Co.) with shaking and quantified with a Wallac 1420 Victor plate reader (EG&G Wallac, Gaithersburg, MD) at 540 nm. For the SRB assay, cells were fixed with 10% trichloroacetic acid (Sigma Chemical Co) for an hour at 4°C. After extensively washing, fixed cells were stained for 30 minutes with 0.4% sulforhodamine B (SRB, Sigma Chemical Co.) in 1% acetic acid (Sigma Chemical Co). Unbound SRB was washed away with 1% acetic acid. Then the cultures were air-dried, and bound dye was solubilized with 10 mM unbuffered Tris base (Sigma Chemical Co) with shaking. The bound dye was measured photometrically with the Wallac Victor plate reader at 515 nm. The ratio of the OD (optical density) value of a compound-treated culture to the OD value of a mock-treated culture, expressed in percentage, was used to quantify the cytotoxicity of a compound. The concentration at which a compound causes 50% cytotoxicity is referred to as IC_{50}. To quantify the potentiation of the cytotoxicity of topotecan or temozolomide by test compounds, a dimensionless parameter PF_{50} is used and is defined as the ratio of the IC_{50} of topotecan or temozolomide alone to the IC_{50} of topotecan or temozolomide in combination with a test compound. For the compounds of the invention, PF_{50} values were determined by testing with topotecan.

60152142.082199

Inhibition constants (K_i values) and cytotoxicity potentiation parameters (PF_{50} values) as determined for the exemplary compounds are presented in Table 1 below.

TABLE 1: PARP Enzyme Inhibition and Cytotoxicity Potentiation

Example No.	Inhibition Constant K_i (nM)	Cytotoxicity Potentiation PF_{50}
1	4.1, 6.2	1.5
2	8.0, 6.0	1.6
3	10.9, 12	1.4
4	6.5	1.5
5	7.7	1.3
6	4.3	2
7	5.1	1.4
8	6.2	1.9
9	49	1.4
10	11.2	1.7
11	5.6	2.1
12	21, 17	1.3
13	10.1	ND
14	5.7, 7.6	1.8
15	12.1	ND
16	7.2	ND
17	4.8, 5.3	1.7
18	3.4	2
19	13	ND
20	11.9	ND
21	13.7, 13.0	ND
22	13, 14, 15	ND
23	17.3	ND
24	29	ND
25	176	1.4
26	102	1.1
27	>5000	ND

6015214.2 08319

TO 220

TABLE 1: PARP Enzyme Inhibition and Cytotoxicity Potentiation		
Example No.	Inhibition Constant K_i (nM)	Cytotoxicity Potentiation PF_{50}
28	10	ND
29	24	ND
30	ND	ND
31	ND	ND
31a	22	ND
32	6.3	1.8
32a	8.8	ND
33	14.3	ND
34	11	1.8
35	8.2	ND
36	27	ND
37	11	1.8
38	43	ND
39	7.5	1
40	68	ND
41*	54, 60	ND
42*	103, 105, 107	ND
43	317, 290	ND
44	900	ND
45	167, 185	ND
46	9, 9.8	1.3
47a	121	ND
47b	809	ND
48	79	ND
49	122	ND
50	22	1.1
51	41	ND
52	79	ND
53	1800	ND
54	600	ND

60152142 .082199

TABLE 1: PARP Enzyme Inhibition and Cytotoxicity Potentiation		
Example No.	Inhibition Constant K_i (nM)	Cytotoxicity Potentiation PF_{50}
55	10	ND
56	32	ND
57	ND	ND
58	5.8	2.0
59	4.2	1.8
60	6.2	ND
61	6.2	ND
62	6.1	ND
63	13	ND
64	6.2	ND
65	11	ND
66	8.9	ND
67	9.3	ND
68	5.8	ND
69	ND	ND
70	4.4	ND
71	13	ND
72	3.5	ND
73	10	ND
74	33	ND
75	1.9	ND
76	5.1	ND
77	6.9	ND
78	5.2	ND
79	11	ND
80	9	ND
81	ND	ND
82	6.2, 6.6	1.9
83	3.5, 4	ND
84	6.5, 7.1	ND

TABLE 1: PARP Enzyme Inhibition and Cytotoxicity Potentiation		
Example No.	Inhibition Constant K_i (nM)	Cytotoxicity Potentiation PF_{50}
85	12, 13	ND
86	9.1	1.6
87	6.7, 7	ND
88	12, 13	ND
89	ND	ND
90	6	ND
91	54	ND
92	200	ND
93	306	ND
93a	ND	ND
94	4.3	ND
95	6.2	ND
96	3.7	ND
97	1.6	ND
97a	ND	ND
98	ND	ND
99	1.8	ND

Notes: * = comparison example (data for known compound);

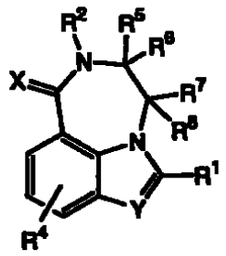
N.D. = not determined.

60152142.082199

While the invention has been described by reference to exemplary and preferred embodiments and examples, those skilled in the art will recognize that various changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. Thus, the invention should be understood as not being limited by the foregoing detailed description, but as being defined by the appended claims and their equivalents.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



wherein:

X is O or S;

Y is N or CR^3, where R^3 is: H;

halogen;

cyano;

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or

-C(W)-R^{20}, where W is O or S, and R^{20} is: H; OH; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, O-alkyl, or O-aryl group; or $NR^{27}R^{28}$, where R^{27} and R^{28} are each independently H, OH, or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

-CR^{29}=N-R^{30}, where R^{29} is H or an optionally substituted amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group, and R^{30} is H, OH, an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, O-alkyl, or O-aryl group, or $NR^{31}R^{32}$, where R^{31} and R^{32} are each independently H, OH, or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

R^1 is H;

halogen;

cyano;

60152142.082199

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

$C(O)R^{12}$, where R^{12} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or OR^{19} or $NR^{21}R^{22}$, where R^{19}, R^{21} and R^{22} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

OR^{13}, where R^{13} is H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

$S(O)_nR^{16}$, where n is 0, 1 or 2, and R^{16} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or $NR^{23}R^{24}$, where R^{23} and R^{24} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or

$NR^{17}R^{18}$, where R^{17} and R^{18} are each independently: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, where R^{25} and R^{26} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

R^2 is H or alkyl;

R^4 is H, halogen, or alkyl;

R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from:

H;

an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; and

$-C(O)-R^{50}$, where R^{50} is: H; an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group; or OR^{51} or $NR^{52}R^{53}$, where R^{51}, R^{52} and R^{53} are each independently H or an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group;

where when Y is CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are not all H;

6015214-083199

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

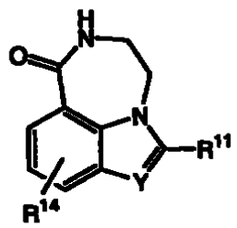
2. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, wherein R^1 is unsubstituted, mono- or di-substituted aryl or heteroaryl.

3. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, wherein R^4 is H or halogen.

4. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, wherein R^5, R^6, R^7, and R^8 are each H.

5. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, wherein X is oxygen.

6. A compound of the formula:



wherein:

Y is as defined in claim 1;

R^{11} is an aryl or heteroaryl group unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, nitro, amino, alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy, and heteroaryloxy groups, wherein said alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy, and heteroaryloxy groups are unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxy, lower alkoxy, cyano, nitro, and amino; and

R^{14} is H or halogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

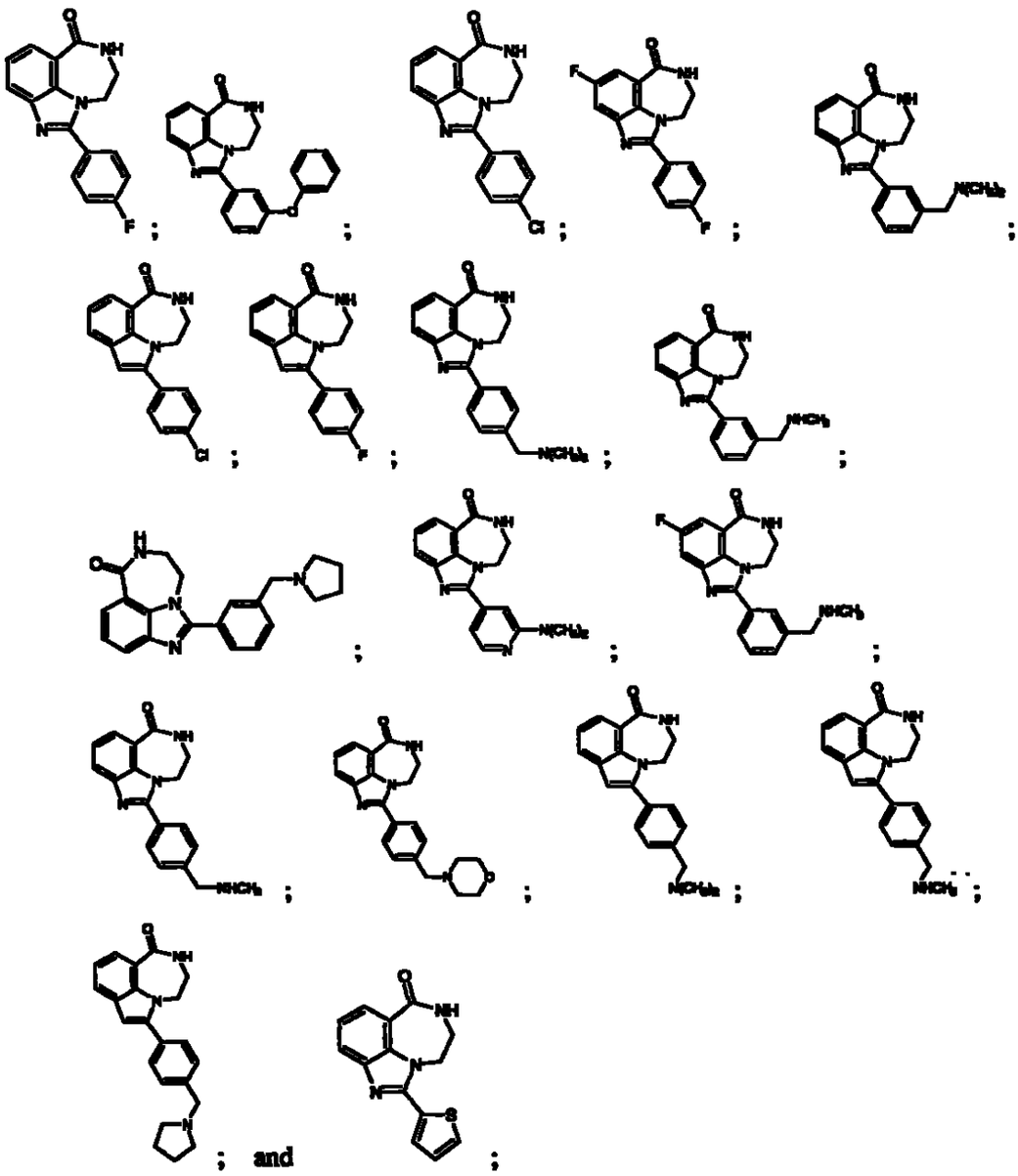
7. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 6, wherein R^{14} is mono- or di-substituted phenyl.

8. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, having a PARP-inhibiting activity corresponding to a K_i of 10 μM or less in a PARP enzyme inhibition assay.

60152142 - 083199

9. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 1, having a cytotoxicity potentiation activity corresponding to a PF_{50} of greater than 1 in a cytotoxicity potentiation assay.

10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

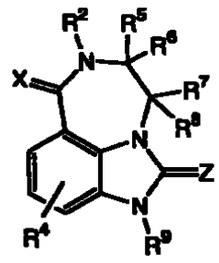


; and ;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

11. A compound of the formula:

60152142 - 082199



wherein:

Z is O or S;

R^9 is H or alkyl; and

all other variables are as defined in claim 1;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate thereof.

12. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate according to claim 11, wherein R^2 and R^9 are each independently H or methyl, R^4 is H or halogen, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each H, and X is oxygen.

13. A pharmaceutical composition comprising:

(a) an effective amount of a PARP-inhibiting agent selected from compounds, pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, active metabolites, and solvates as defined in claim 1; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier for said PARP-inhibiting agent.

14. A method of inhibiting PARP activity of an enzyme, comprising contacting the enzyme with an effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate as defined in claim 1.

15. A method according to claim 14, wherein the enzyme is poly(ADP-ribose) polymerase or tankyrase.

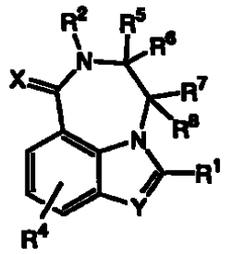
16. A method of inhibiting PARP enzyme activity in mammalian tissue by administering to a mammal a therapeutically effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate as defined in claim 1.

17. A method of inhibiting PARP activity of an enzyme, comprising contacting the enzyme with an effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, active metabolite, or solvate as defined in claim 11.

60152142 · 082199

ABSTRACT

Compounds of the formula shown below are poly(ADP-ribosyl)transferase inhibitors:



Such compounds are useful as therapeutics in treating cancers and in ameliorating the effects of stroke, head trauma, and neurodegenerative disease.

60152142.082199

Atty Docket No. 0125-0070

LOS INHIBIDORES TRICÍCLICOS DE POLI (ADP-RIBOSA) POLIMERASAS

LAS REFERENCIAS A LAS APLICACIONES RELACIONADAS

Esta aplicación afirma los beneficios del número de la Aplicación Provisional de los EE.UU. 60/152,142, registrado el 31 de agosto de 1999.

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

El invento se refiere a los compuestos que inhiben a las polimerasas ADP-polirribosas, que por lo tanto retardan la reparación de cadenas dañadas de ADN (*DNA en inglés*), y a los métodos para preparar tales compuestos. El invento también se refiere al uso de dichos compuestos en fórmulas farmacéuticas y tratamientos terapéuticos útiles en la potenciación de terapias anticancerosas, inhibición de neurotoxicidad en seguimiento a derrames cerebrales, lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas y la prevención de la diabetes insulino-dependiente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las enzimas nucleares polimerasas ADP-polirribosas (*PARPs*) que se encuentran en casi todas las células eucarióticas, catalizan la transferencia de unidades de ADP-ribosa de la nicotinamida adenina dinocleotida (NAD^+) a las proteínas nucleares aceptantes, y son responsables de la formación de polímeros proteínicos lineales y bifurcados de homo-ADP-ribosa. La activación de PARPs y la resultante formación de ADP-polirribosa es generada por cadenas fracturadas de ADN, por ej., después de estar expuestas a quimioterapia, radiación iónica, radicales libres de oxígeno u óxido nitroso (NO). Las proteínas aceptantes de ADP-polirribosa, incluyendo histonas, topoisomerasas, polimerasas ADN y RNA, ligasas ADN y Ca^{2+}- y Mg^{2+} endonucleasa-dependientes están involucradas en mantener la integridad del ADN.

Debido a que el proceso de transferencia de ADP-ribosa está asociado a la reparación de cadenas de ADN dañadas como resultado de radioterapia o quimioterapia, puede contribuir a la resistencia que algunas veces desarrolla a diversos tipos de terapias para el cáncer. Por lo tanto, la inhibición de PARP puede retardar la reparación intracelular de ADN y aumentar el efecto antitumores de la terapia contra el cáncer. En efecto, los datos de *in vitro* e *in vivo* muestran que muchos inhibidores PARP potencian

los efectos de radiación iónica de drogas citotóxicas tales como los agentes desnaturalizadores de ADN. Así es que los inhibidores de enzimas PARP son útiles como accesorios en la quimioterapéutica del cáncer.

Los inhibidores PARP son, además, útiles en la terapia de enfermedades cardiovasculares. La isquemia, una deficiencia de oxígeno y glucosa en una parte del cuerpo, puede ser causada por una obstrucción de un vaso sanguíneo que alimenta a esa zona, o a una hemorragia masiva. Son dos formas graves de ataques cardíacos y derrames cerebrales que causan gran cantidad de muertes en los países adelantados. La muerte de las células ocurre como resultado directo y también ocurre cuando la zona desposeída es reinsertada (*reperfused*).

Inhibidores PARP están siendo desarrollados para el tratamiento de lesiones por isquemia y reperfusión. Véase, por ej. a Zhang, "Inhibición por PARP: un nuevo concepto en el tratamiento de lesiones por isquemia o reperfusión," *Emerging Drugs: The Prospect for improved medicines* (1999), Ashley Publications Ltd. Se ha demostrado que la inhibición de PARP protege contra la isquemia del miocardio y lesiones por reperfusión (Zingarelli et al., "Protection against myocardial ischemia and reperfusion injury by 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) synthetase," *Cardiovascular Research* (1997), 36:205-215).

Los inhibidores de enzimas PARP también son útiles inhibidores de neurotoxicidad en seguimiento a derrame cerebral, lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas. Después de una isquemia cerebral, la distribución de células con acumulación de ADP-polirribosa, o sea, las zonas donde se activó el PARP, corresponden a las zonas de daño isquémico (Love et al., "Acumulación de neuronas poli-ADP-rribosas después de la isquemia cerebral," *Neuropathology and Applied Neurobiology* (1999), 25:98-103). Se ha mostrado que la inhibición de PARP promueve la resistencia a daños cerebrales después de un derrame cerebral. (Endres et al., "La activación de poli-ADP-rribosa protege de daño cerebral isquémico," *J. Cerebral Blood Flow Metab.* (1997), 17:1143-1151; Zhang, "Inhibición por PARP resulta en importante protección neural en la isquemia cerebral," *Cambridge Healthtech Institute's Conference on Acute Neuronal Injury: New Therapeutic Opportunities*, Sept. 18-24, 1998, Las Vegas, Nevada).

Se cree que la activación de PARP debido a daños al ADN juega un papel importante en la mortalidad de células en seguimiento a lesiones de la cabeza y enfermedades neurodegenerativas, así como a derrame cerebral. El ADN se deteriora cuando hay cantidades excesivas de NO que se producen cuando la enzima synthase de NO se activa debido a una serie de eventos que inicia el glutamato neurotransmisor desde los terminales de nervios despolarizados (Cosi et al., "Poly(ADP-Ribose) Polymerase Revisited: A New Role for an Old Enzyme: PARP Involvement in Neurodegeneration and PARP Inhibitors as Possible Neuroprotective Agents," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*. (1997), 825:366-379). Se cree que la mortalidad celular ocurre como resultado de merma de energía al consumirse el NAD^+ por la reacción de la enzima catalizada de PARP.

La enfermedad de Parkinson es ejemplo de una condición neurodegenerativa cuyo avance se puede prevenir por medio de inhibición de PARP. Mandir et al. han demostrado que los ratones que no tienen el gene para PARP tienen una "gran resistencia" a los efectos de su exposición al parkinsonismo inducido por el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina que causa parkinsonismo en seres humanos y animales (Mandir et al., "Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1999), 96:5774-5779). El PARP activa con potencia exclusivamente a neuronas de la sustancia nigra que contienen dopamina, y que es la parte del cerebro cuya degeneración está asociada con el desarrollo del parkinsonismo. Como resultado, los potentes inhibidores PARP pudieran retardar el contraer y el acrecentamiento de esta discapacitante enfermedad.

Además, la inhibición de PARP debería ser una forma útil para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con el envejecimiento celular, tales como envejecimiento de la piel, a través del papel que juega PARP en anunciar daños del ADN. Véase, por ej., la patente de EE.UU. No. 5,589,483.

También se está estudiando la inhibición PARP a nivel clínico para prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus insulino-dependiente en individuos susceptibles a contraerla (Saldeen et al., "Nicotinamide-induced apoptosis in insulin producing cells in associated with cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase," *Mol. Cellular Endocrinol.* (1998), 139:99-107). En la diabetes tipo I inducida por toxinas tales como la

estreptozocina y aloxano que destruyen células del islote pancreático, se ha visto que ratones insensibilizados carentes de PARP son resistentes a la destrucción celular y a contraer la diabetes. (Pieper et al., "Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide, and cell death," *Trends Pharmacolog. Sci.* (1999), 20:171-181; Burkart et al., "Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin," *Nature Medicine* (1999), 5:314-319). La administración de nicotinamida, un débil inhibidor PARP y recuperador de radicales libres, previene el avance de la diabetes en un modelo de diabetes espontáneo e autoinmune, el ratón no obeso o diabético (Pieper et al., *idem*). Por lo tanto, los inhibidores potentes y específicos PARP pueden ser útiles en la terapéutica de prevención de la diabetes.

La inhibición por PARP también es una forma de tratar condiciones inflamatorias como la artritis (Szabo et al., "Protective effect of an inhibitor of poly(ADP-ribose) synthetase in collagen-induced arthritis," *Portland Press Proc.* (1998), 15:280-281; Szabo, "Role of Poly(ADP-ribose) Synthetase in Inflammation," *Eur. J. Biochem.* (1998), 350(1):1-19; Szabo et al., "Protection Against Peroxynitrite-induced Fibroblast Injury and Arthritis Development by Inhibition of Poly(ADP-ribose) Synthetase," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(7):3867-72).

La familia de enzimas PARP es extensa. Recientemente se ha mostrado que los tanquirases, que se enlazan a la proteína telomérica TRF-1, un regulador negativo de mantenimiento de longitud de telómeros, tienen dominio catalítico homólogo a PARP y se ha mostrado su actividad PARP *in vitro*. Se ha propuesto que la función de los telómeros en células humanas es controlada por la ADP-polirribosilación. Los inhibidores PARP son útiles como herramientas para estudiar esta función. Además, como consecuencia del control de los tanquirases de la actividad telomerásica, los inhibidores PARP deberían ser de utilidad como agentes de regulación de la vida útil de las células, por ej., para usarse en terapia del cáncer para acortar la vida de células tumorosas, o como terapéutica antienvejecimiento, ya que se cree que el largo de los telómeros está relacionado al envejecimiento de las células.

Se han descrito varios inhibidores que compiten con PARP. Por ejemplo, Banasik et al. ("Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-

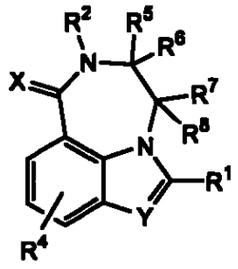
Ribosyl)transferase," *J. Biol. Chem.* (1992) 267:1569-1575), examina la actividad inhibidora de PARP en más de cien compuestos, los más potentes de los cuales fueron la 4-amino-1,8-naftalimida, 6(*5H*)-fenantridona, 2-nitro-6(*5H*)-fenantridona, y 1,5-dihidroxiisoquinoleína. Griffin et al., reportó que la actividad inhibidora de PARP para ciertos compuestos de benzamida (U.S. Patent No. 5,756,510; véase también "Novel Potent Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)," *Anti-Cancer Drug Design* (1995), 10:507-514), compuestos de benzimidazol (Publicación Internacional [*International Publication*] No. WO 97/04771), y compuestos de quinalozinona (Publicación Internacional No. WO 98/33802). Suto et al. reportó inhibición por PARP de ciertos compuestos de dihidroisoquinolina "Dihydroisoquinolines: The Design and Synthesis of a New Series of Potent Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase," *Anti-Cancer Drug Design* (1991), 7:107-117). Griffin et al. también han reportado otros inhibidores PARP de la clase quinazolina ("Resistance-Modifying Agents. 5. Synthesis and Biological Properties of Quinazoline Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)," *J. Med. Chem.* (1998) 41:5247-5256). La Publicación Internacional en sus Nos. WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, and WO 99/11649 describe varios compuestos inhibidores PARP. Además, se describen ciertos inhibidores PARP tricíclicos en la solicitud provisional de propiedad común *U.S. Application* No. 60/115,431 registrada el 11 de enero de 1999 bajo el nombre de Webber et al., cuya descripción se incluye aquí como referencia.

Sin embargo, todavía se necesitan algunos compuestos de moléculas pequeñas que sean activos inhibidores PARP, especialmente aquellos que tienen deseables propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas para aplicaciones terapéuticas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Por lo tanto, uno de los objetivos del invento es descubrir compuestos inhibidores PARP de molécula pequeña. Otro objetivo es descubrir tales compuestos que tienen propiedades ventajosas para usos terapéuticos.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I son eficaces inhibidores PARP:



(I)

donde:

X es O o S;

Y es N o CR^3, donde R^3 es: H;

halógeno;

ciano;

opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino, y alcoxi, alquilo, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y opcionalmente sustituidos por grupos amino y éter (tales como O-aril)); o

$-C(W)-R^{20}$, donde W es O o S, y R^{20} es: H; OH; sustituido opcionalmente por grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, O-alquilo, o O-aril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupos de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y grupos alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o $NR^{27}R^{28}$, donde R^{27} y R^{28}

cada uno independientemente es H; OH; un grupo de alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril opcionalmente sustituido (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

$-CR^{29}=N-R^{30}$, donde R^{29} es H o un amino sustituido opcionalmente del grupo (por ej., dialquilamino), alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino), y R^{30} es H, OH, sustituido opcionalmente del grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, O-alquilo, u O-aril (por ej., no sustituidos o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino), o $NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H, OH, o un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

R^1 es H;

halógeno;

ciano;

un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, alcoxi, aril, ariloxi, heteroaril, y heteroariloxi no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, alcoxi inferior, trifluorometil, y alquilcarbonil);

$C(O)R^{12}$, donde R^{12} es: H; un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril opcionalmente sustituido (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o OR^{19} o $NR^{21}R^{22}$, donde R^{19}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o un grupo opcionalmente sustituido de alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

OR^{13}, donde R^{13} es: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino);

$S(O)_nR^{16}$, donde n es 0, 1 ó 2, y R^{16} es: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre los grupos halógeno, hidroxi, ciano,

nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y amino); o $NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H o un opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril); o

$NR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente: H; un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril); o $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, donde R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H o un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, trifluorometil, alquilo y aril);

R^2 es H o alquilo;

R^4 es H, halógeno o alquilo;

R^5, R^6, R^7, y R^8 es cada uno independientemente seleccionado de:

H;

Un opcionalmente sustituido grupo alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos

halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alcoxi, alquilo, y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, ciano, y grupos opcionalmente sustituidos amino y éter (tales como O-aril)); y

-C(O)-R^{50}, donde R^{50} es: H; un grupo opcionalmente sustituido alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, nitro, y amino); o OR^{51} o $NR^{52}R^{53}$, donde R^{51}, R^{52} y R^{53} son cada uno independientemente H o un grupo opcionalmente sustituido alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, o heteroaril (por ej., no sustituidos o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo y aril no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxi, nitro, y opcionalmente sustituido amino);

donde, cuando Y es CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 no son todos H.

La invención también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas, metabolitos, y disolventes de compuestos de la fórmula I.

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula I tienen actividad inhibidora PARP correspondiente a K_i de 10 μM o menos, en las muestras de enzimas inhibidoras.

El presente invento también se dirige a compuestos farmacéuticos que contienen cantidades eficaces de un agente inhibidor PARP seleccionado de compuestos de la fórmula I y sus sales, prodrogas, metabolitos activos, y disolventes aceptables farmacéuticamente, en combinación con un excipiente apropiado.

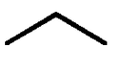
Este invento se dirige también a un método para inhibir la actividad de la enzima PARP, que incluye el contacto de la enzima con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal, prodroga, metabolito activo o disolvente farmacéuticamente

aceptable. El invento también se dirige a métodos terapéuticos que incluyen la actividad de la enzima inhibidora PARP en el tejido correspondiente de un paciente, por medio de la administración de un compuesto de la fórmula I o una sal, prodroga, metabolito activo o un disolvente apropiado y farmacéuticamente aceptable.

Se harán aparentes otras realizaciones, objetivos y ventajas del invento en la detallada descripción que sigue a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA Y REALIZACIONES PREFERENTES DE LA INVENCIÓN

Agentes inhibidores PARP:

De acuerdo con convencionalismo utilizado en este arte, el símbolo  se usa en las fórmulas estructurales aquí incluidas, para mostrar la unión que es el punto de enlace proporcional o sustituyente de la estructura central o básica. De acuerdo con otra convención, en otras fórmulas estructurales expuestas aquí, los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno enlazados no se muestran explícitamente, por ej.,  representa un grupo metilo,  representa un grupo etilo,  representa un grupo ciclopentilo, etc.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" representa un grupo (grupo alifático saturado) hidrocarburo parafínico bifurcado o de cadena normal (lineal) que contiene de 1 a 16 átomos de carbono en la cadena, la que normalmente se representa por la fórmula C_kH_{2k+1}, donde k es un íntegro del 1 al 10. Ejemplos de grupos alquilos incluyen el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, y los isómeros alifáticos correspondientes. Se intenta representar un "alquilo inferior" como un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena.

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo olefínico (grupo alifático no saturado que contiene uno o más enlaces dobles) de cadena bifurcada o normal, que contiene de 2 a 10 carbonos en su cadena. Ejemplos de alquenilos incluyen el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, y los diversos pentenilos y hexenilos isoméricos (incluyendo cis e isómeros trans).

El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo de cadena bifurcada o normal que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, y de 2 a 10 átomos de carbono en su cadena. Ejemplos de alquinilos incluyen el etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 1-metil-2-butinilo.

El término "carbociclo" se refiere a una estructura anular saturada, parcialmente saturada, no saturada, monocíclica o fusionada o policíclica no fusionada, que contiene solamente átomos anulares (no heteroátomos, por ej., átomos anulares no de carbono). Ejemplos de carbociclos incluyen el cicloalquilo, aril, y grupos cicloalquil-aril.

El término "heterociclo" se refiere a una estructura anular saturada, parcialmente saturada, no saturada o aromática, monocíclica fusionada o policíclica no fusionada que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de hidrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos incluyen el heterocicloalquil, heteroaril, y grupos heterocicloalquil-heteroalquil.

Por "grupo cicloalquil" se quiere significar una estructura anular no aromática, monocíclica monovalente o policíclica fusionada que contiene un total de 3 a 18 átomos anulares de carbono (pero no heteroátomos). Ejemplos de cicloalquils incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, fenantrenilo, y grupos similares.

Por "grupo heterocicloalquil" se intenta significar una estructura anular no aromática monovalente, o policíclica fusionada que contiene un total de 3 a 18 átomos anulares incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquil incluyen el pirolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, y grupos similares.

El término "aril" significa una estructura anular aromática monocíclica o policíclica fusionada que contiene un total de 4 a 18 átomos anulares de carbono (no heteroátomos). Ejemplos de grupos aril incluyen el fenilo, naftilo, antracenilo, y similares.

Por "grupo "heteroaril" se intenta significar una estructura anular monocíclica aromática monovalente, o policíclica fusionada que contiene de 4 a 18 átomos anulares incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroaril incluyen pirrolilo, tienilo, oxazolilo, pirazolilo,

tiazolilo, furilo, piridinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, y similares.

Una "amina" o "grupo amínico" quiere significar el radical $-NH_2$, y aminas "opcionalmente sustituidas" se refiere a los grupos $-NH_2$ donde ninguno, uno, o dos de los hidrógenos es reemplazado por un sustituyente adecuado. Las aminas desustituidas pueden tener sustituyentes que conectan, o sea, que forman una estructura anular heterocíclica que incluye el nitrógeno amino. Por un "grupo alquilamino" se quiere significar el radical $-NHR_a$, donde R_a es un grupo alquil. Por "grupo dialquilamino" se quiere significar el radical $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b es cada uno independientemente un grupo alquilo.

El término "sustituido opcionalmente" intenta indicar que el grupo especificado es desustituido o sustituido por uno o más sustituyentes apropiados, a menos que los sustituyentes se especifiquen expresamente, en cuyo caso el término indica que el grupo es desustituido o sustituido por los sustituyentes especificados. A menos que se indique lo contrario (por ej., indicándose que un grupo específico es desustituido), los varios grupos arriba definidos pueden generalmente ser desustituidos o sustituidos (o sea, son sustituidos opcionalmente) por uno o más sustituyentes adecuados.

El término "sustituyente", o "sustituyente adecuado" intenta significar cualquier sustituyente que pueda reconocerse para un grupo, o que es seleccionado fácilmente por el técnico por medio de pruebas de rutina, por ejemplo, como farmacéuticamente apropiado. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes apropiados incluyen el hidroxi, halógeno (F, Cl, I o Br), oxo, alquilo, acil, sulfonil, mercapto, nitro, alquitio, alcoxi, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, carboxi, amino (primario, secundario o terciario), carbamoyl, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio y similares (por ej., como se ilustra en los compuestos aquí descritos como ejemplo).

Los sustituyentes opcionales preferidos para los grupos alquilo y aril para los compuestos del invento incluyen los grupos alógeno y aril. Los grupos alquilo sustituidos incluyen alquilos perfluoro-sustituidos y, sustituyentes opcionales para porciones de alquilos que incluyen halógeno; alquilos inferiores sustituidos opcionalmente por -OH, -NH_2, o halógeno; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CO_2H$; O-alquilo inferior; aril; -O-aril; aril-alquilo inferior; $-OCHF_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-OCH_2CONR^aR^b$, $-NR^aR^b$,

$-SO_2R^aR^b$, donde R^a y R^b son cada uno independientemente H, aril inferior, o aril; y similares. Porciones de aril también pueden ser sustituidas opcionalmente por dos sustituyentes que forman un puente, por ejemplo $-O-(CH_2)_z-O-$, donde z es un íntegro de 1, 2, ó 3.

Una "prodroga" se entiende que significa un compuesto que bajo condiciones fisiológicas, o por solvólisis, o por metabolismo, se convierte en un compuesto específico que es farmacéuticamente activo.

Se entiende por un "metabolito activo" un producto farmacológicamente activo producido por metabolismo del cuerpo de un compuesto específico. Se pueden identificar productos metabólicos de un compuesto dado, utilizando técnicas generalmente conocidas en el arte para determinar metabolitos y evaluarlos por su actividad utilizando técnicas tales como las que se describen más adelante.

Por "disolvente" se intenta significar un disolvente de forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto específico, que retiene la eficacia de tal compuesto. Ejemplos de disolventes incluyen compuestos del invento combinados con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Por una "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal que mantiene la eficacia biológica del ácido libre o la forma base del compuesto especificado que es farmacéuticamente apropiado. Ejemplos de sales farmacéuticamente apropiadas incluyen los sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprylatos, acrylatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexyno-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si un compuesto del invento es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier método apropiado conocido en el arte, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similares, o con un ácido orgánico como ácido acético, ácido nítrico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico tal como ácido glucorónico o ácido galacturónico; ácido alfa-hidroxi tal como ácido cítrico o ácido tartárico; amino ácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico; ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico; ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etasulfónico, o similar.

Si un compuesto de la invención es un ácido, se puede preparar una sal deseada por cualquier método apropiado conocido en el arte incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un metal alcalino o un metal hidroxialcalinotérreo o similar. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen: sales orgánicas derivadas de ácidos amínicos como glicina y arginina, amonia, aminas primarias, secundarias o terciarias; y aminas cíclicas tales como la piperidina, morfolina, y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de compuestos, sales o solventes que son sólidos, los expertos en el arte comprenden que los compuestos del invento, sales y disolventes pueden existir en forma cristalizada o polimorfa, todo lo cual intenta estar dentro del alcance del presente invento y las fórmulas especificadas.

En algunos casos, los compuestos del invento tendrán centros quirales. Cuando hay presentes centros quirales, los compuestos del invento pueden existir como estereoisómeros simples, concomitantes, o compuestos de enanciómeros o diestereómeros. Se intenta que todo tal estereómero simple, concomitante y compuestos resultantes estén dentro del amplio espectro de las fórmulas estructurales genéricas (a menos que se indique lo contrario). Preferiblemente, sin embargo, los compuestos del invento se usan esencialmente en su forma óptica pura (como es normalmente entendido por los expertos en el arte, un compuesto ópticamente puro es uno que es enanciomércamente puro). Preferiblemente, los compuestos del invento tienen por lo menos 90% del deseado isómero simple (80% de exceso enanciomérico), y más preferiblemente 95% (90% e.e.) y aún más preferiblemente, por lo menos 97.5% (95%

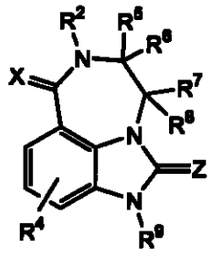
e.e.) y más preferiblemente, por lo menos 99% (98% e.e.).

También se intenta que las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I estén cubiertas por la fórmula general descrita. Por ejemplo, cuando R^1 es OH o SH, y Y es N, las formas tautoméricas de la fórmula I están disponibles.

Los grupos R^1 preferidos para compuestos de la fórmula I incluyen grupos no sustituidos, grupos mono y bi-sustituidos de aril y heteroaril; y grupos alquilo no sustituidos o sustituidos por grupos opcionalmente sustituidos de aril o heteroaril. También hay compuestos preferidos donde R^1 es $C(O)R^{12}$, donde R^{12} es alquilo; o $S(O)_nR^{16}$, donde R^{16} es H o alquilo, y n es 0, 1, o 2 (el átomo de azufre es parcialmente o totalmente oxidado). R^2 es preferiblemente H o alquilo inferior. R^4 es preferiblemente H o halógeno. R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno preferiblemente H o un grupo alquilo o acilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones preferentes de la fórmula I, R^1 es aril o heteroaril opcionalmente sustituido; R^2 es H; R^4 es H o halógeno; R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H; y X es oxígeno.

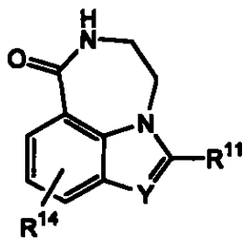
En otras realizaciones preferentes de la fórmula I, R^1 es OH o SH, y Y es N. Más preferiblemente, tales compuestos son tautómeros de la fórmula I representados por la fórmula II donde Z es O, o S, R^9 es H o alquilo, y todas las otras variables tienen las definiciones arriba descritas:



(II)

En las realizaciones preferentes de la fórmula II, R^2 y R^9 son cada uno independientemente H o metilo, R^4 es H o halógeno, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H, y X es oxígeno.

En otras realizaciones preferentes, los compuestos inhibidores PARP están representados en la fórmula III:



(III)

donde:

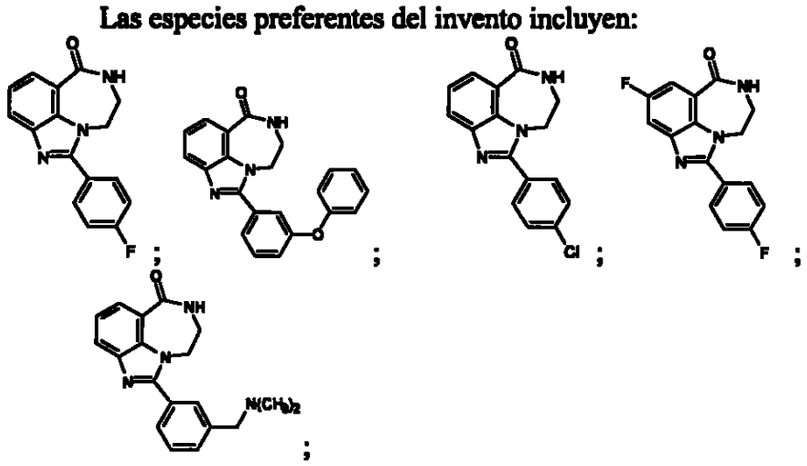
Y es como se describe más arriba;

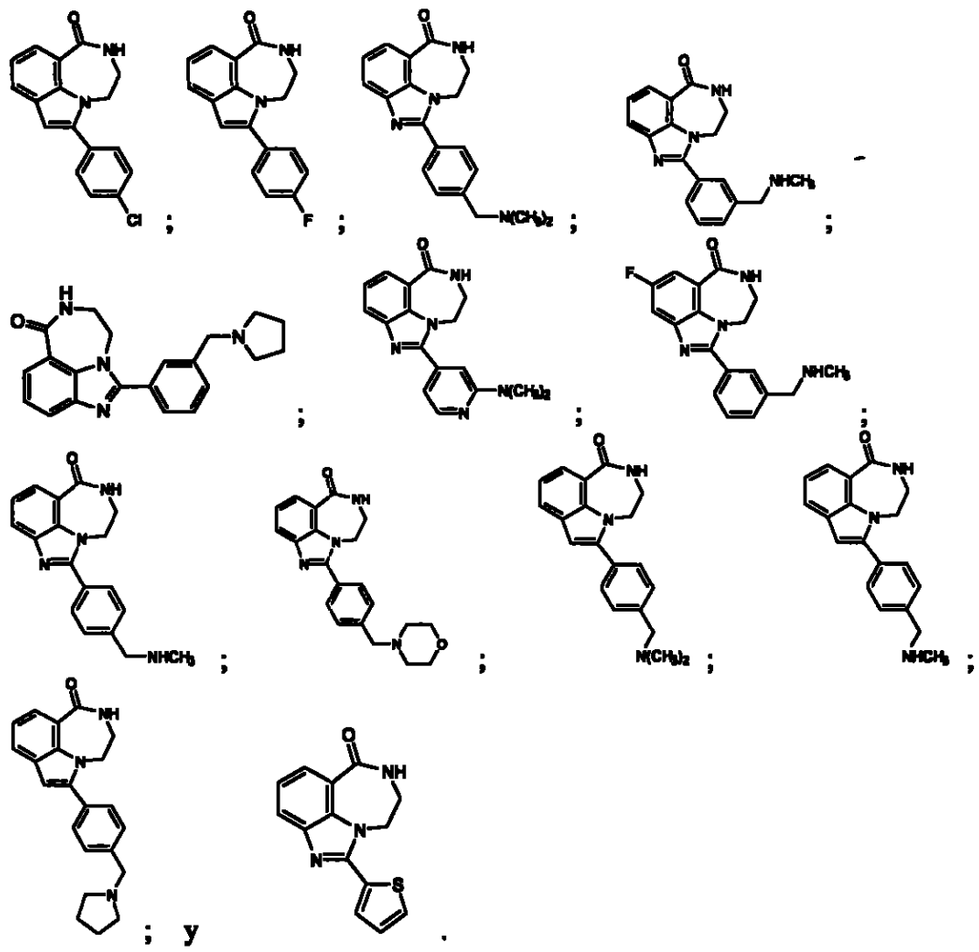
R^{11} es un grupo aril o heteroaril no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos de halógeno, hidroxi, nitro, y amino, y alquilo, aril, heteroaril, alcoxi, ariloxi, y heteroariloxi no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, ciano, nitro, y amino; y

R^{14} es H o halógeno.

En realizaciones preferentes de la fórmula III, R^{11} es fenil mono o bi-sustituido.

Las especies preferentes del invento incluyen:





Métodos y composiciones farmacéuticas

El invento también está dirigido a una forma de inhibir la actividad enzimática de PARP, incluyendo el contacto de la enzima con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II o III, o una farmacéuticamente aceptable sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente (conjuntamente, "agentes"). Por ejemplo, la actividad PARP puede inhibirse en tejidos de mamíferos, administrándose tal agente.

Por "tratar" o "tratamiento" se entiende mitigar o aliviar una lesión o condición de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, donde interviene la inhibición de la actividad de PARP, tal como en la potenciación de terapias anticancerosas o la inhibición de neurotoxicidad subsecuente a derrame cerebral, lesión de la cabeza o enfermedades neurodegenerativas. Los tipos de tratamiento incluyen: (a) el uso profiláctico en un mamífero, especialmente cuando se encuentra que el mamífero está

predispuesto a contraer la condición de enfermedad pero que todavía no se le ha diagnosticado como que la ha contraído; (b) inhibición de la condición de enfermedad; o (c) aliviar total o parcialmente la condición de enfermedad.

El invento también provee intervenciones terapéuticas apropiadas para estados de enfermedad o lesión, donde la actividad PARP es en perjuicio para el paciente. Por ejemplo, los compuestos tricíclicos del invento son útiles para el tratamiento del cáncer, inflamación, los efectos de ataque cardíaco, derrame cerebral, lesiones a la cabeza y enfermedades neurodegenerativas y diabetes.

Una forma de tratamiento incluye el mejorar la eficacia de una droga citotóxica o la radioterapia administrada a un mamífero durante el tratamiento terapéutico, incluyendo la administración al mamífero de una cantidad eficaz de un agente inhibidor de PARP (compuesto, sal, prodroga, metabolito activo o disolvente farmacéuticamente aceptable) conjuntamente con la administración de la droga citotóxica (por ej., topotecán, irinotecán, temozolimida) o radioterapia. Los agentes del invento tienen preferiblemente actividad de potenciación de citotoxicidad correspondiente a PF_{50} ó más de 1 en la evaluación de potenciación de citotoxicidad.

Los agentes inhibidores de PARP también se pueden utilizar ventajosamente como una forma de reducir la neurotoxicidad subsecuente a derrame cerebral, lesiones a la cabeza, y enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, con la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente del invento.

Los agentes del invento inhibidores de PARP, también se pueden utilizar como un método para retardar el inicio del envejecimiento de células asociado con envejecimiento de la piel en seres humanos, lo que comprende la administración de una cantidad eficaz de un agente inhibidor de PARP a las células fibroblásticas del ser humano.

Además, los agentes también se pueden utilizar como un método para ayudar a prevenir el desarrollo de la diabetes mellitus insulino-dependiente en un individuo susceptible, lo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente.

Además, los agentes también se pueden utilizar en un método de tratamiento de enfermedad cardíaca en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhibidor de PARP. Más

especialmente, un método de intervención terapéutica que provee este invento, es un método terapéutico de terapia cardiovascular para proteger contra la isquemia miocardial y lesiones por reinserto en un mamífero, lo que comprende la administración al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II o III, o una sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente farmacéuticamente aceptable.

La actividad inhibidora de PARP de los agentes del invento se puede determinar por cualquiera de los métodos apropiados conocidos o disponibles para el arte, incluyendo por muestras *in vivo* e *in vitro*. Un ejemplo de evaluación apropiada para medir la actividad, es la evaluación de inhibición de enzimas PARP que aquí se describe.

La administración de los compuestos de la fórmula I, II o III y sus prodrogas, sales, metabolitos activos y disolventes farmacéuticamente aceptables, se puede realizar de acuerdo con cualquiera de las formas generalmente aceptadas para su administración disponibles para la especialidad. Ejemplos ilustrativos de formas apropiadas de administración incluyen aplicación intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Es preferible la aplicación oral o intravenosa.

Un agente del invento se puede administrar como un compuesto farmacéutico en cualquier forma reconocida como apropiada por un técnico experto. Las formas farmacéuticas apropiadas incluyen sólidos, semisólidos, líquidos, o formulaciones liofilizadas, tales como pastillas, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas, y rocíos. Los compuestos farmacéuticos del invento también pueden incluir apropiados excipientes, diluyentes, vehículos y portadores, así como otros agentes farmacéuticamente activos (incluyendo otros agentes inhibidores de PARP), dependiendo del uso propuesto.

Los métodos aceptables de preparación de formas farmacéuticamente apropiadas de los compuestos son de conocimiento general, o pueden determinarlos rutinariamente los expertos en el arte. Por ejemplo, se pueden hacer preparaciones farmacéuticas siguiendo técnicas convencionales de químicos farmacéuticos que involucran etapas tales como mezclado, granulación, y compresión cuando se requieren formas de pastillas, o mezclar, llenar, y disolver los ingredientes como fuera apropiado para aplicar los productos deseados en forma intravenosa, oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraaural, o administración rectal.

En los compuestos farmacéuticos se pueden emplear portadores, diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores sólidos típicos incluyen almidones, lactosa, calcio, dihidrato de sulfato cálcico, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, pectina, acacia, estearato magnésico, y ácido esteárico. Los portadores líquidos típicos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, soluciones salinas y agua. El portador o diluyente puede incluir un apropiado material liberador de duración prolongada tal como gliceril monoestearato, o gliceril diestearato, conjuntamente con una cera. Cuando se usa un portador líquido la preparación puede tomar la forma de jarabe, elíxir, emulsión, cápsula suave de gelatina, líquido estéril inyectable (por ej., solución), o una suspensión en líquido no acuoso o acuoso.

Una dosis del compuesto farmacéutico contiene por lo menos una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente inhibidor PARP (o sea un compuesto de la fórmula I, II o III, o una sal, prodroga, metabolito activo o correspondiente disolvente) farmacéuticamente aceptable, y preferiblemente contiene una o más dosis farmacéuticas. La dosis seleccionada puede serle administrada a un mamífero, por ejemplo un paciente humano, que requiere tratamiento de una condición causada por actividad inhibidora de PARP, por cualquier método conocido o apropiado de administrar la dosis incluyendo: tópicamente, por ejemplo, como ungüento o crema, por vía oral, rectal, por ejemplo como supositorio, parenteral por inyección; o continuadamente por vía intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraaural, o por infusión intraocular. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que, al ser administrado a un mamífero que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento por lesión o condición de enfermedad causada por la inhibición de actividad PARP. La cantidad de un agente dado del invento, que puede ser terapéuticamente eficaz varía dependiendo de factores tales como el agente propiamente dicho, la condición de enfermedad y su severidad, la identidad del mamífero que lo requiere, cantidad que puede ser determinada en forma rutinaria por los técnicos.

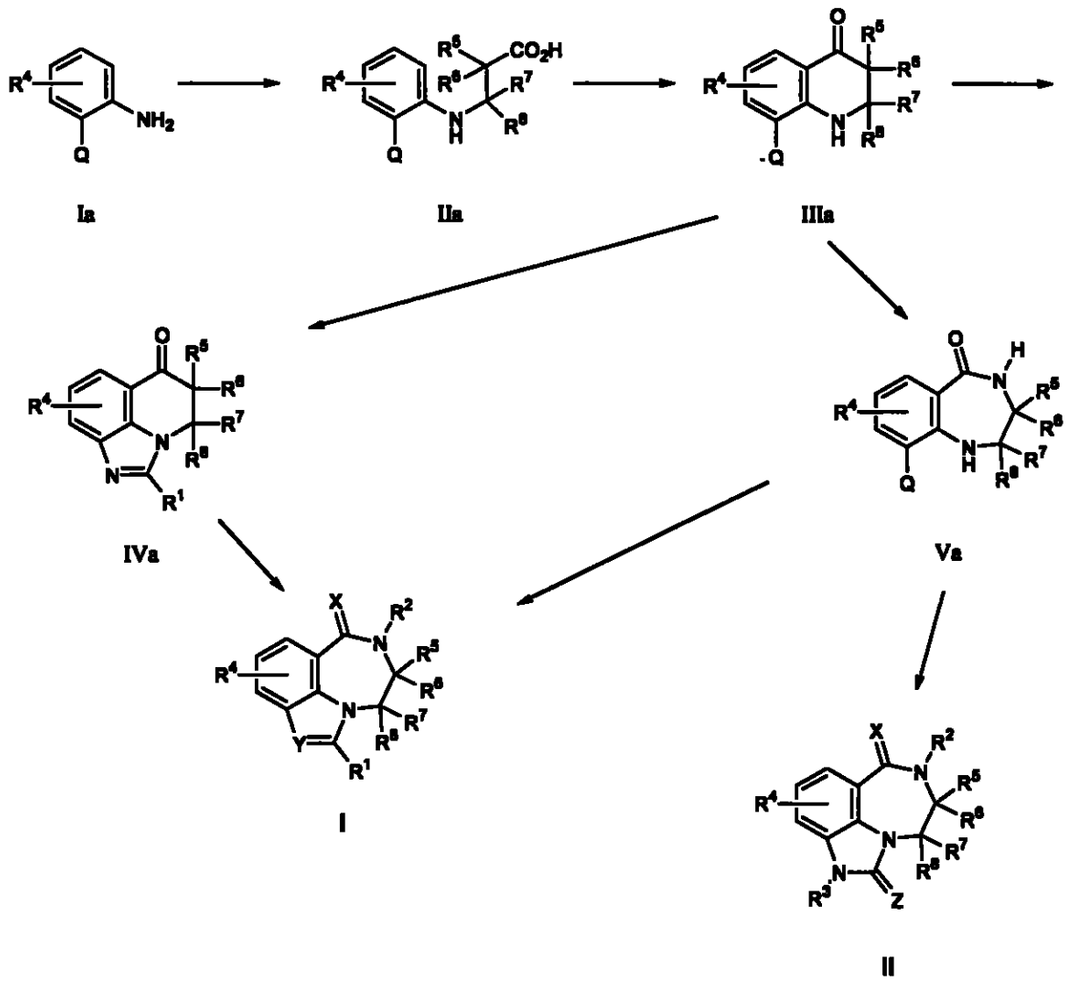
Se podrá apreciar que la dosis real de los agentes inhibidores PARP que se usan en los compuestos farmacéuticos de este invento serán seleccionadas de acuerdo con las propiedades específicas del agente a usarse, la composición específica de la formulación, el método de administración y el lugar específico, el receptor de la aplicación y la condición que se trata. Las dosis óptimas para un dado juego de condiciones puede ser

determinada por los expertos en el arte, utilizando pruebas convencionales de determinación de dosis. Para la administración oral, por ej., una dosis que se puede emplear es de 0.001 a aproximadamente 1,000 mg/kg de peso corporal, con un curso de repetición del tratamiento a intervalos apropiados.

Procesos de sintetización

Los agentes inhibidores PARP del invento se pueden sintetizar de acuerdo con los procesos descritos a continuación, tal como uno de los siguientes procesos generales.

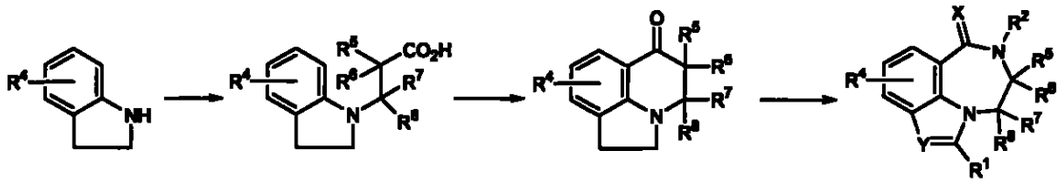
Proceso general A



En este proceso, una anilina orto-sustituida (**Ia**) se alquila a un intermediario N-sustituido (**IIa**), que puede luego ser convertido a una cetona cíclica (**IIIa**). La cetona (**IIIa**) se puede transformar a un compuesto de la fórmula I por vías alternativas. Cuando

Q es un grupo nítrico, puede reducirse a la amina correspondiente y ser utilizada además en una reacción con cloruro ácido para proporcionar una cetona tricíclica intermedia (**IVa**). La expansión anular de (**IVa**) proporciona una amida con la fórmula I (Y = N, X = O), que se puede derivar aún más. Una ruta más preferente y alternativa para la conversión de una cetona (**IIIa**) a I(Y = N) o II(Z = O) requiere primero efectuar la etapa de expansión anular para obtener una amida intermedia (**Va**) seguida de una reducción del grupo nitro y continuación de ciclos con un cloruro ácido, aldehído, o cualquier reactivo usado para formar una urea o tioúrea. El producto así formado también se puede derivar adicionalmente. Para el intermedio (**IIIa**) sin embargo, cuando Q es un grupo accesorio apropiado, se puede transformar a un derivativo de acetileno (**Va**) donde Q es C≡C-R_1, que se convierte en I(Y + CH). El producto así formado puede derivarse aún más.

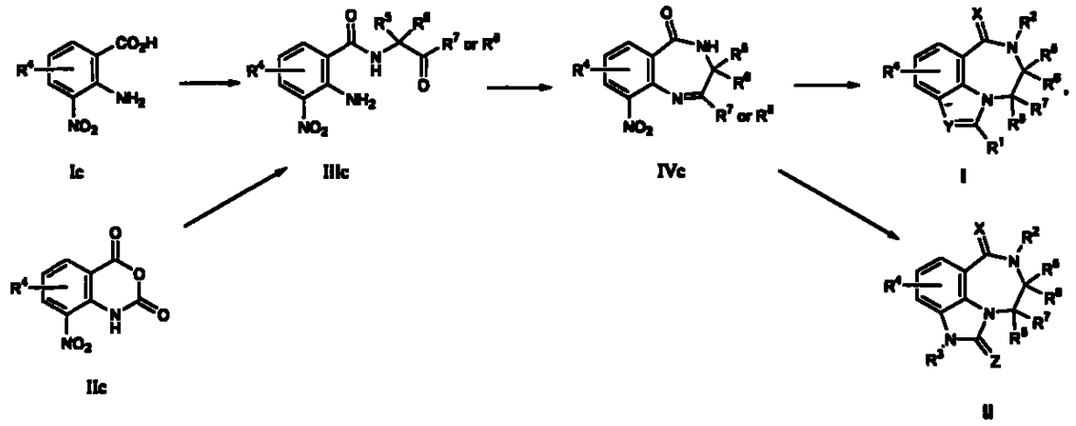
Proceso general B



Ib **IIb** **IIIb** **I**

Bajo este esquema de reacción, una indolina (**Ib**) se alquila a la N-sustituida intermedia (**IIb**), que luego se convierte en cetona tricíclica (**IIIb**). La cetona tricíclica (**IIIb**) se expone a condiciones para expansión anular y oxidación para dar compuestos de la fórmula I(Y + CH), que se pueden derivar adicionalmente.

Proceso general C

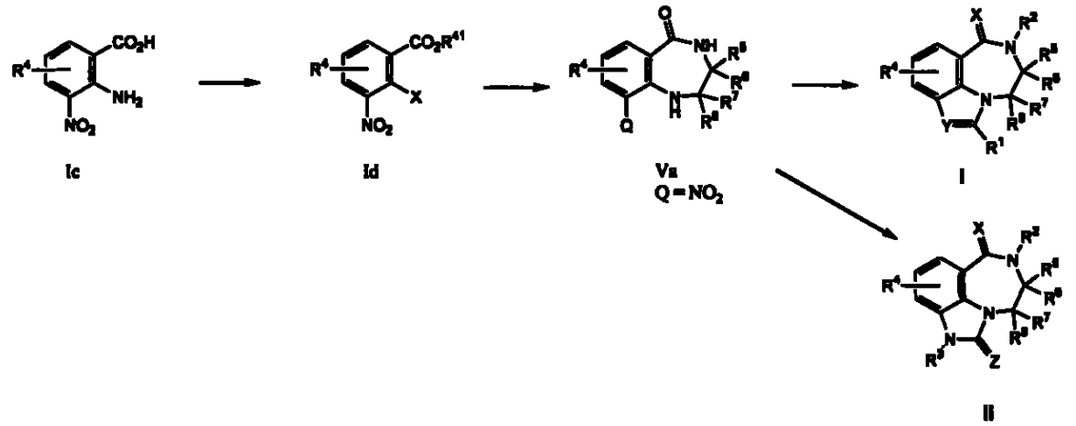


Ic IIIc IVc I

IIc II

En este proceso, un ácido nitroantranílico (**Ic**) o nitro-isotoianhidrido (**IIc**) se transforma en un amino acilbenzamido (**IIIc**). Este intermedio es adicionalmente transformado en la orto-nitroimina cíclica (**IVc**). Las funciones de la imina y el nitro se reducen conjuntamente en seguimiento a ciclización con un cloruro ácido, aldehído o reactivo que se usa para formar una urea o tioúrea que da compuestos de la fórmula **I**(Y = N) o **II**(Z = O, S).

Proceso general D



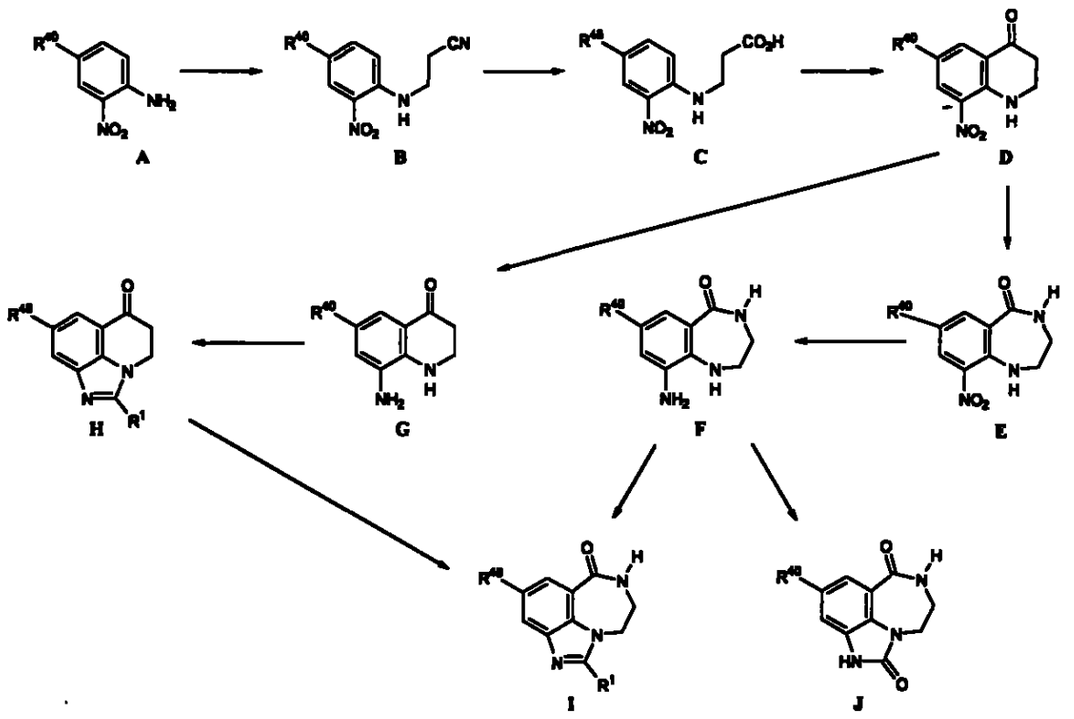
Ic Id Va Q = NO_2 I

II

Los compuestos de la fórmula **I**(Y = N) o **II**(Z = O, S) también se pueden preparar por la ruta alternativa de **Va**(Q = NO_2). El ácido nitroantranílico (**Ic**) se convierte primero en éster ácido nitrobenzoico (**Id**), donde X es un halogenuro o un grupo accesorio, seguido por ciclización hacia **Va** con una etilendiamina apropiada.

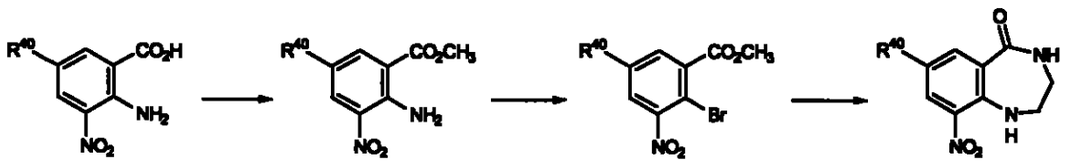
Más especialmente, los proyectos de reacción que siguen a continuación, son útiles para la preparación de los compuestos ilustrados del invento.

Proyecto 1:



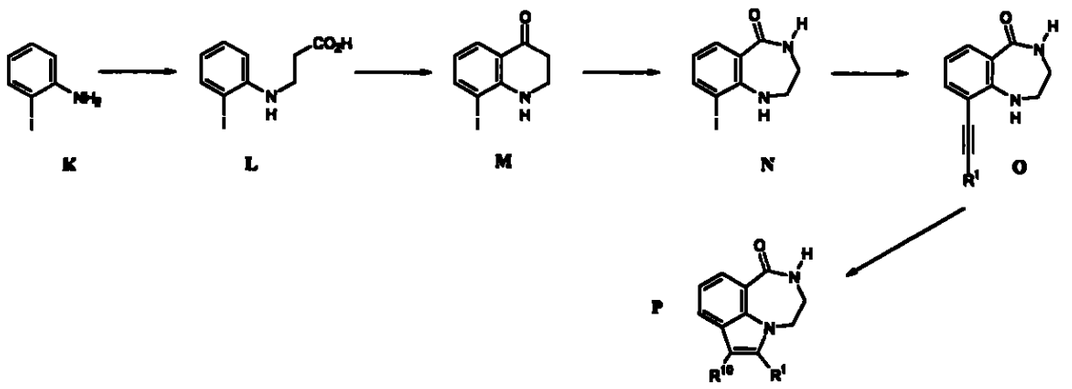
En este proyecto, 2-nitroanilina **A** (R^{40} = H, F) es N-alquilado con acrilonitrilo para dar **B**. El grupo nitrilo **B** es hidrolizado a ácido carboxílico **C** que es expuesto a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **D**. La nitrocetona se reduce a diaminocetona **G** que experimenta ciclización a **H** (R^1 = aril, alquilo) al ser expuesta a un cloruro ácido o aldehído. La cetona tricíclica **H** se puede transformar en lactam tricíclico por medio de una reacción tipo Schmidt con NaN_3 y ácido a lactam tricíclico **I**. Alternativamente, y preferiblemente, la nitrocetona **D** se transforma primero en lactam tricíclico **E** por medio de la reacción Schmidt, se reduce a diamino-lactam **F** y se expone a un cloruro ácido, aldehído, CS_2, tiofosgeno, tiocarbonilo diimidazol o reactivo equivalente para formar **I**(R^1 = aril, alquilo, SH). Diamino-lactam **F** también se puede convertir en lactam tricíclico **J** al ser expuesto a fosgeno, carbonil diimidazol o un reactivo equivalente. En todos los casos, **I** puede ser opcionalmente modificado a R^1.

Proyecto 1a: Ruta alternativa al intermedio E



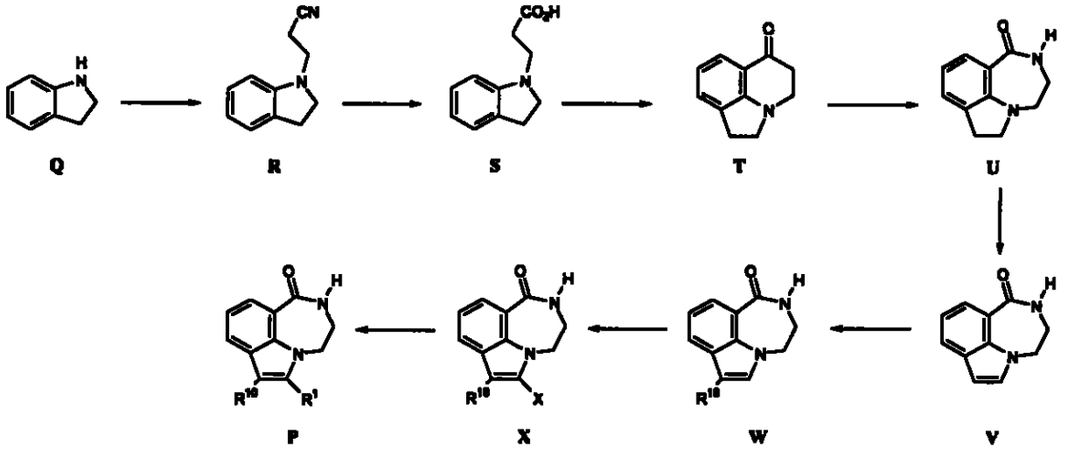
En este proyecto, el ácido 3-nitroantranílico **Z** (R^{40} = H) se convierte en crotonato de metilo **FF** (R^{40} = H). La diazotización del grupo amino de **FF** (R^{40} = H) y halogenación lo transforma en bromuro **GG** (R^{40} = H). El lactam cíclico (E^{40} = H). Se forma por desplazamiento del bromuro y la subsecuente ciclización con etilendiamina.

Proyecto 2:



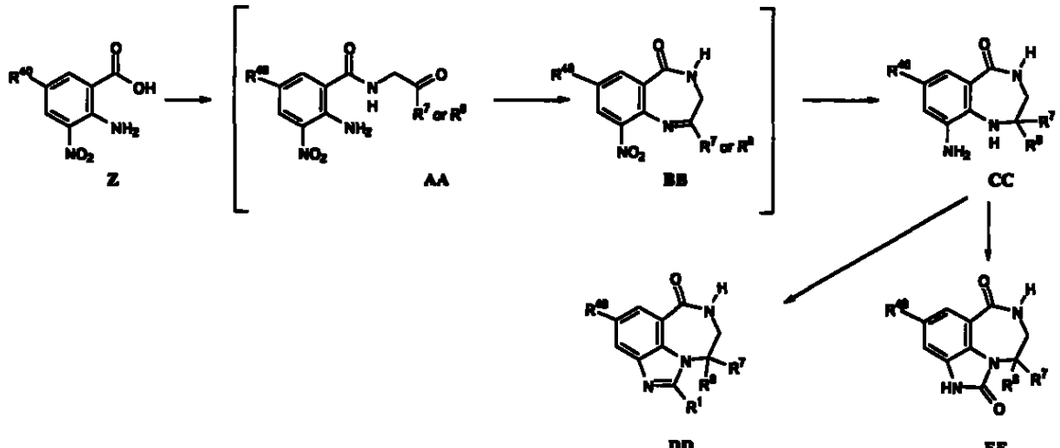
Aquí, la 2-yodoanilina **K** se N-alquila con β-propiolactona para dar **L**, que se expone a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **M**. El yodo-cetona **M** se transforma en yodo-lactam **N** por medio de una reacción tipo Schmidt con NaN_3 y ácido. El intermedio **N** se convierte en el correspondiente acetileno sustituido **O**, donde R^1 es aril, alquilo, H o, –Si(alquilo)$_3$, usando una reacción metal-catalizada que típicamente utiliza ambos, paladio y cobre (I). El lactam tricíclico **P** se forma al exponer el acetileno **O** a la reacción metal-catalizada, que típicamente utiliza el paladio. **P** se modifica opcionalmente a R^1 y R^{10}.

Proyecto 3:



En este proyecto, la indolina **Q** es N-alquilada con acrilonitrilo para dar **R**. El grupo nitrilo de **R** es hidrolizado a ácido carboxílico **S**, que se expone a condiciones de ciclización intramolecular tipo Friedel-Craft para formar cetona **T**. La cetona tricíclica **T** se expone a condiciones de reacción de expansión anular tipo Schmidt con NaN_3 y ácido para formar lactam tricíclico **U**. El **U** intermedio se oxida para producir **V**, que se puede modificar más. Por ejemplo, **V** se puede halogenar o formilar a **W**, donde R^{10} = I, CHO. En todos los casos, **W** es modificada opcionalmente a R^{10}. El producto **W** también se puede halogenar a producto **X**, donde la variable X de la fórmula es yodo. El producto **X** se puede transformar por medio de una reacción metal-catalizada (típicamente usando paladio como catalizador) en un número de diferentes lactamos **P** donde R^1 en aril, etc. **P** puede ser opcionalmente modificada en R^1 y R^{10}.

Proyecto 4:



En este proyecto, el ácido 3-nitroantranílico **Z** (R^{40} = H) se convierte en secuencia en una amida intermedia **AA** y en una imina cíclica **BB**, las que usualmente no están aisladas sino sujetas a mayor hidrogenación para formar diamino-lactam cíclico **CC** donde R^7 o R^8 es alquilo, o aril. Cuando **CC** (R^7 ó R^8 deben ser H) se exponen a un cloruro ácido, aldehído, CS_2, tiofosgeno, tiocarbonil diimidazol o reactivo equivalente, se forma lactam tricíclico **DD** (R^1 = aril, alquilo, SH; R^7 o R^8 = H, alquilo, o aril.). El diamino-lactam **CC** también se puede convertir en lactam tricíclico **EE** cuando está expuesto a fosgeno, carbonil diimidazol o un reactivo equivalente. En todos los casos, **DD** y **EE** se modifican opcionalmente a R^1, R^7, o R^8.

Ejemplos:

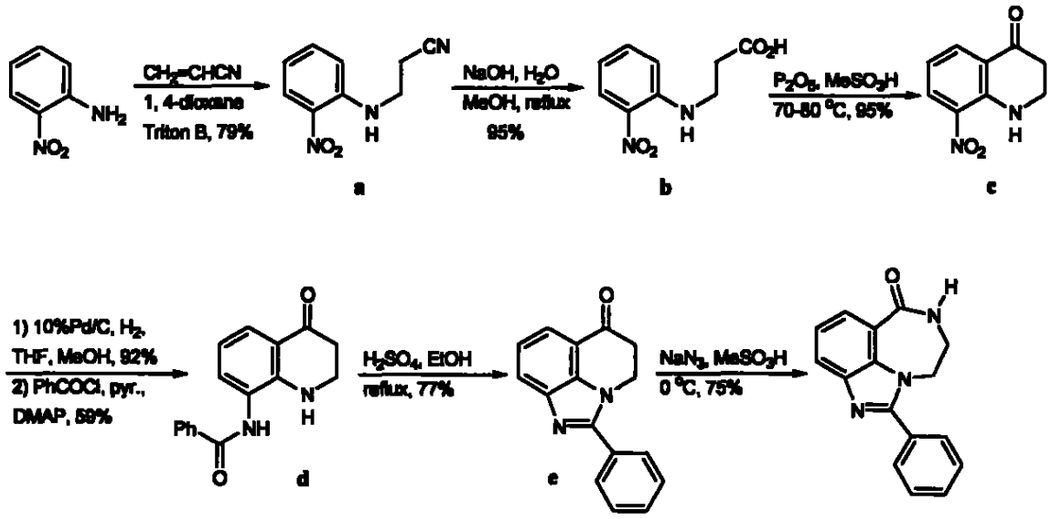
El invento se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos específicos. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y porciones son por peso, y todas las temperaturas son en grados Celsius. En los ejemplos que siguen, las estructuras de los compuestos se han confirmado por medio de uno o más de los siguientes: resonancia magnética protónica, espectrocopía, espectrocopía infrarroja, microanálisis elemental, espectrometría de masas, cromatografía de estratos delgados, cromatografía líquida de alto rendimiento, y punto de fusión.

Los espectros de resonancia magnética protónica (^{1}H NMR) se determinaron usando espectrómetro Tech-Mag, Bruker Avance 300DPX, o Bruker Avance 500 DRX de 300 megahertz operando a frecuencia de campo de 300 ó 500 megahertz (MHz). Las variaciones químicas se reportan en partes por millón (ppm, δ) a partir de un estándar tetrametilsileno interno . Alternativamente, los espectros ^{1}H NMR tomaron como referencia las señales próticas de disolventes como sigue: $CHCl_3$ = 7.26 ppm; DMSO = 2.49 ppm; C_6HD_5 = 7.15 ppm. Se designan las máximas múltiples como sigue: s = simple (*singlet*); d = doble (*doublet*); dd = doble de dobles (*doublet of doublets*); t = triples (*triplet*); q = cuádruples (*quartet*); br = amplia resonancia (*broad resonance*); y m = múltiples (*multiplet*). Las constantes de acoplamiento se dan en Hertz (Hz). Los espectros de absorción infrarroja (IR) se obtuvieron usando espectrómetro Perkin-Elmer serie 1600 o un espectrómetro de Midac Corporation. Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, GA), o Galbraith Laboratories (Nashville, TN) hicieron microanálisis elemental proporcionando resultados para los elementos, dentro de ±0.4% de los valores teóricos. Se efectuó la cromatografía tipo "Flash column" usando gel de sílice 60 (Merk Art 9385). La cromatografía analítica de estratos delgados (TLC) se efectuó usando planchas de Sílice 60 F_{254} (Merk Art 5719) precubiertas. Se ejecutó HPCL analítico usando un sistema Quaternary de Hewlett Packard (HP) serie 1100, equipado con un detector de frecuencia variable HP 1100 a 254 nm; sensibilidad de 0.02 a 50 AUFS. Se usó Pheomenex Prodigy 5 ODS (3) columnas (250 mm x 4.6 mm; 5 μm. Típicamente se usó una fase de gradiente móvil comenzando a 90% H_2O con 0.1% TFA, 10% CH_3CN con 0.1% TFA hasta 20 minutos (min), luego 35% H_2O con 0.1% TFA, 65% CH_3CN con

0.1% TFA hasta 25 min, luego 10% H_2O con 0.1% TFA, 90% CH_3CN con 0.1% TFA se usó en adelante. Velocidad del flujo = 1 mL/min. Se efectuó HPLC preparativo usando un módulo manométrico Gilson Model 806 equipado con un mezclador dinámico Gilson 811c, dos bombas Gilson Model 306, un circulador de líquidos (*liquid handler*) Gilson 215, y un juego detector de UV visible Gilson Model 119, a 214 ó 220 y 254 nm; sensibilidad de 0.02 a 50 AUFS. Se usó una columna Metasil AQ C18 (250 mm x 212 mm; 10 μm. Típicamente se usó una fase de gradiente móvil comenzando a 90% H_2O con 0.1% TFA, 10% CH_3CN con 0.1% TFA hasta 2 min, luego llegando a 35% H_2O con 0.1% TFA, 65% CH_3CN con 0.1% TFA después de 22 min ó 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN hasta 2 min, luego llegando a 100% CH_3CN después de 22 min, se usó. Velocidad del flujo = 25 mL/min. Los puntos de fusión se determinaron por medio de un aparato MelTemp y no se han corregido. Todas las reacciones se hicieron en matraces selladas por membranas (*septum-sealed*) bajo ligera presión positiva de argón, a menos que se indique lo contrario. Todos los disolventes usados eran de grado reactivo o mejor, y usados en la forma proporcionada.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas: Et_2O (éter dietílico); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfoxida); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); THF (tetrahidrofurano); Ac (acetil); Me (metil); Et (etilo); y Ph (fenilo).

Ejemplo 1: 1-Fenil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Intermedio **a** - 3-(2-Nitrofenilamino)-propionitrilo (Maryanoff et al., *J. Med. Chem.* 38, 16 (1995)):

Se disolvió 2-nitroanilina (22.4 g, 159 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL). Se añadió acrilnitrilo (12.4 g, 159 mmol) a la matraz de reacción seguido de 0.50 mL de hidróxido de benziltrimetilamonia, solución 40 wt. % en metanol (Triton B). Se agitó la ligera reacción exotérmica por 1 hora (h), luego de lo cual se extrajo el disolvente *in vacuo*. El sólido crudo se trituró con Et_2O para quitar algo de su color oscuro. Se recristalizó el producto con EtOAc para obtener 24.07 g (concentración 79%) de un sólido color naranja: mp = 112-115°C (Lit. 109-112°C (Kamenka et al., *J. Heterocycl. Chem.* 10, 459 (1973); German Patent Publication DE 2056215)); R_f = 0.18 (30% EtOAc/hexanos); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.77 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.76 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.25 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.5 Hz).

(b) Intermedio **b** - Ácido 3-(2-nitrophenylamino)-propiónico (Kamenka et al., *J. Heterocycl.Chem.* 10, 459 (1973)):

Se disolvió 3-(2-Nitrofelamino)-propionitrilo **a** (25.45 g, 133.12 mmol) en MeOH (250 mL). Se añadió una solución al 10% de NaOH, y la mezcla de la reacción se reflujó por 3.5 h. Se extrajo el MeOH *in vacuo* y el residuo se disolvió en H_2O y acidificó a pH = 2-3 con 10% HCl. El precipitado resultante se filtró y lavó con H_2O y se secó durante la noche al vacío. Se obtuvo el producto (26.47 g, 95%) como un sólido amarillo: mp = 146-147°C (Lit. = 144-145 °C); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.81 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 3.69-3.72 (m, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.5 Hz).

(c) Intermedio **c** - 8-Nitro-2, 3-dihidro-1H-quinolina-4-ona (Kamenka et al., *J. Heterocycl.Chem.* 10, 459 (1973)):

Se añadió 3-(2-Nitrofenilamino)-propiónico **b** (26.89 g, 127.93 mmol) a una matraz con reactivo agitado Eaton's Reagent (P_2O_5, 7.5 wt.% en ácido metanosulfónico (562 g, 375 mL. La mezcla de reacción se calentó a 70-80°C por 1.5 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente, luego de lo cual se añadió hielo. Se extrajo el producto con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y concentró. El residuo se disolvió en benceno caliente y se filtró por papel para extraer los sólidos

blancos. Se redujo el volumen de disolvente hasta que el producto se empezó a cristalizar. Se filtraron y lavaron los sólidos con Et_2O, concentrados a 11.41 g (46%): mp = 150-152 °C (Lit. = 144-145 °C); R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanos); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.83 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.41 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz).

(d) Intermedio **d** - N-(4-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-8-yl)benzamida:

Se disolvió 8-Nitro-2,3-dihidro-1H-quinolina-4-ona **c** (0.39 g, 2.05 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (13 mL) y se colocó en atmósfera de argón. A esta solución se añadió 10% Pd/C (0.06 g), y la matraz se separó y colocó dos veces en atmósfera de hidrógeno. La mezcla en reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se separó el catalizador por filtración y el disolvente se extrajo *in vacuo*. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL) y se añadió una solución de 4M HCl/dioxano (1.07 mL) agitándose por 5 min. Se extrajo el disolvente *in vacuo*, y los sólidos residuales se trituraron con EtO. Se separaron por filtración estos sólidos y se lavaron con más EtO para obtener 0.44 g (92%) del intermedio diamina, que se utilizó sin adicional purificación. La diamina (0.41 g, 1.76 mmol) se disolvió en piridina (9 mL), y se añadió 4-dimetilaminopiridina (0.02 g, 0.18 mmol) seguida de cloruro de benzoil (0.23 mL, 1.94 mmol). Se agitó toda la noche la mezcla en reacción a temperatura ambiente (rm, siglas en inglés), luego se extrajo el disolvente *in vacuo*. Se añadió tolueno y reconcentró la solución en vacío para quitar todo residuo de piridina. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2, y se lavó con agua y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. La filtración y extracción de disolvente produjo producto crudo, que se purificó por cromatografía *flash* de gel de sílice (30-70% EtOAc/hexanos) con concentración de 0.28g (59%) de un sólido de color dorado. Se recristalizó una pequeña muestra de análisis (MeOH/EtOAc): mp = 232-234 °C; R_f = 0.13 (50% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1657, 1607, 1516 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.51–2.59 (m, 2H), 3.44–3.49 (m, 2H), 6.42 (br, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 8.02-8.05 (m, 2H), 9.72 (s, 1H). LRMS (M+H) 267.

(e) Intermedio **e** – 2-Fenil-4,5-dihidro-imidazo-[4,5,1-*ij*]quinolina-6-ona:

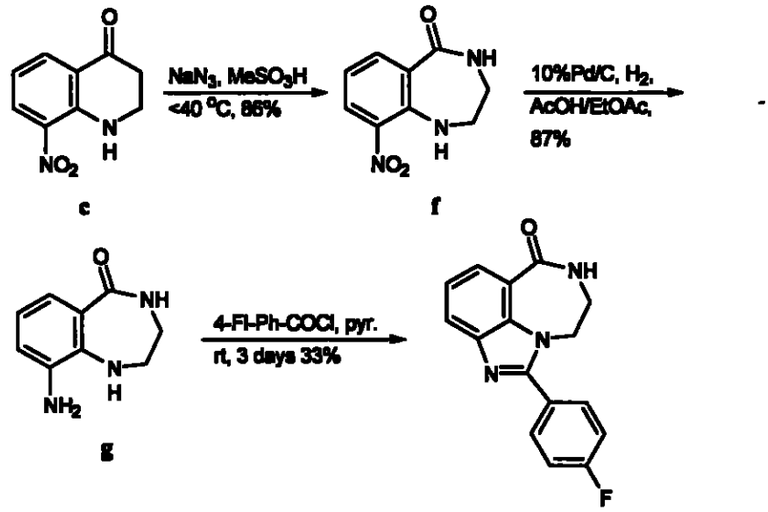
Se disolvió el intermedio anilide **d** (0.032 g, 0.12 mmol) en EtOH (2.5 mL). Se añadió H_2SO_4 concentrado (0.13 mL) y la mezcla en reacción se agitó por reflujo por 45

min. Se vació la muestra en una solución saturada de EtOAc NaH CO_3. Se separó la fase orgánica y se lavó con H_2O y salmuera, y se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó el residuo por cromatografía *flash* por gel de sílice (3-10% EtOAc/hexanos) para obtener 0.23 g (77%) de un sólido blanco: mp = 114-118 °C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1690, 1609, 1457 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.10 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.78 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 3H). LRMS (M^+) 248.

(f) Preparación del compuesto del título:

Se añadió ácido metanosulfónico (5 mL) a una matraz conteniendo el intermedio e (0.14 g, 0.55 MMOL) a 0°C. Se separó el baño de hielo y se añadió NaN_3 (0.05 g, 0.72 mmol) porcionalmente al mismo tiempo que cuidadosamente se mantiene la evolución del gas nitrógeno bajo control. La mezcla en reacción se agitó a rt por 1 h y luego se le vertió sobre hielo. Se trajo el Ph de la solución a 8.5 con 10% de NaOH acuoso (aq). El producto se extrajo tres veces con EtOAc, se combinaron y secaron ($MgSO_4$) las capas orgánicas y se extrajo el disolvente. Se purificó el producto por cromatografía *flash* por gel de sílice (50-75% EtOAc/hexanos) para rendir 0.108 g (75%) de un sólido blanco: mp = 255-257 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1478 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado a $C_{16}H_{13}N_3O$ 263.1059 (M^+), encontrado 263.1068. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 2: 1-(4-Fluoro-fenyl)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



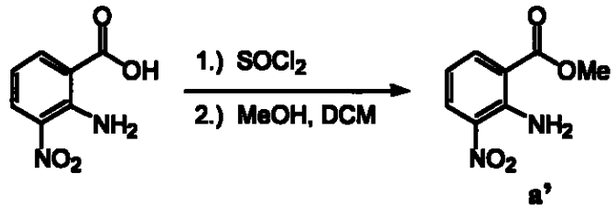
(a) Intermedio f – 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona

Se añadió porcionalmente el intermedio e, 8-nitro-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-ona (1.96 g, 10.2 mmol) a una matraz, conteniendo ácido metanosulfónico agitado (50 mL) manteniendo la temperatura a menos de 40°C en un baño de agua. Cuidadosamente se añadió NaN_3 (0.86 g, 13.24 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura a menos de 40°C y manteniendo bajo control la evolución del gas nitrógeno. La mezcla en reacción se agitó a rt por 1 h adicional y luego se le vertió sobre hielo. Se ajustó el pH de la mezcla a 10, con 10% de NaOH aq y los sólidos se separaron por filtración y lavados con H_20 para obtener 1.46 g de producto crudo. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, secaron ($MgSO_4$) y filtraron, y se extrajo el disolvente para obtener 0.57 g adicionales de producto crudo. El material combinado purificó por cromatografía *flash* por gel de sílice (20% EtOAc/$CHCl_3$) para rendir 1.80 g (86%) de un sólido de color anaranjado: mp = 190-192°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1653, 1603, 1262 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.33-3.35 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LRMS (M^+) 207. Analizado ($C_9H_9N_3O_3$) C, H, N.

(b) Compuesto del título:

En un frasco de agitación de Parr se disolvió el intermedio f, nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona (3.0 g, 14 mmol) en EtOAc (70 mL) y ácido acético glacial (30 mL). A esta solución se añadió 10% Pd/C (0.60 g) y la mezcla en reacción se colocó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de hidrógeno a 50 psi. Luego de agitarse por 12 h, el catalizador se separó por filtración y se lavó con AcOH y EtOAc. Se aspiraron los disolventes al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y se precipitó el producto. Se lavaron los sólidos con EtOAc. Se obtuvo una segunda cosecha del lavado de EtOAc. Se filtraron y lavaron los sólidos resultantes y se secaron para rendir 2.24 g (87%) del intermedio diamina g (9-amino-1,2,3-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona) como un sólido marrón, que se utilizó sin purificación adicional. La diamina g (0.22 g, 1.27 mmol) se disolvió en piridina (7 mL), y se añadió 4-fluorobenzoil-cloruro (0.17 mL, 1.40 mmol). Se agitó la mezcla en reacción a rt por 3 días y entonces se extrajo el disolvente *in vacuo*. Se expuso el residuo resultante a cromatografía *flash* por gel de sílice (60-90% EtOAc/hexanos) para rendir 0.12 g (33%) de un sólido blanco: mp = 264-266 °C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1653, 1601, 1480, 1223 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OF$ 281.0964 (M^+), encontrado 281.0963. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OF$) C, H, N.

Método alternativo para preparación del intermedio f:

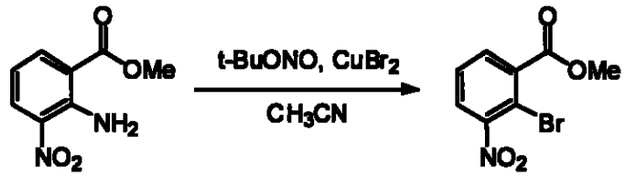


a'

(c) Intermedio a' - 2-Amino-3-ácido nitro-benzoico éster metílico:

Se convirtió 2-Amino-3-ácido nitro-benzoico (6.30 g, 34.6 mmol) al correspondiente cloruro ácido por medio de reflujo en cloruro de tionilo. Luego de extraer el exceso de cloruro de tionilo y secarse al vacío, el cloruro ácido crudo se suspendió en 100 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de

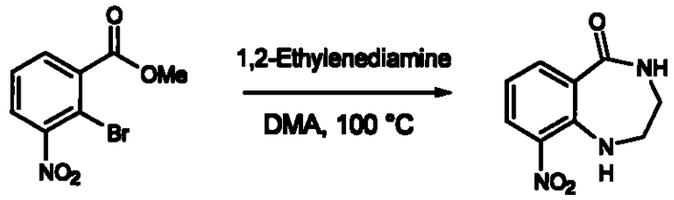
20 mL de MeOH en 20 mL de CH_2Cl_2 por medio de un embudo de adición. Se dejó agitar la solución toda la noche mientras elevaba su temperatura a rt. Se concentró entonces la solución y purificó por cromatografía de columna para rendir 5.40 g (78%) de producto como un sólido de color amarillo. (Un método alternativo incluye la esterificación Fisher, El ácido se puede disolver un una cantidad apropiada de MeOH, enfriado a 0°C y saturado con gas HCl. La reacción entonces se calienta a reflujo hasta que se forma el éster.)



a' b'

(d) Intermedio b' - 2-Bromo-3-ácido nitro-benzoico éster metílico:

Se disolvió 2-amino3-ácido nitro-benzoico éster metílico (5.00g, 25.5 mmol) y bromuro de cobre(II) (6.80 g, 30.5 mmol) en 125 mL de acetonitrila a 0°C. A esta solución se añadió 4.5 mL *tert*-butil nitrito (37.8 mmol). Después de agitarse toda la noche y calentarse a 23 °C, se le añadió a 200 mL 10% HCl y se le extrajo 4 veces con Et_2O. Los estratos orgánicos combinados se lavaron con HCl al 10%, agua y salmuera saturada y se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron *in vacuo* para rendir 6.00 g (90%) de producto como un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional: IR (KBr) 1736, 1529, 1429, 1363, 1292, 1275, 1211, 1138, 1035, 976, 885, 814, 767, 733, 706cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3H), 7.53 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.7 Hz). Analizado ($C_8H_6BrNO_4$) C, H, N.



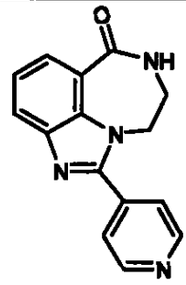
b' f

(e) 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona (Intermedio f):

Se disolvió 2-Bromo-3-ácido nitro-benzoico éster metílico (0.50 g, 1.92 mmol) y 1,2-etilendiamina (250 µL, 3.74 mmol) en 5 mL de DMA. Se calentó la solución durante

la noche a 100°C. Luego se enfrió la solución a temperatura ambiente y se le vertió sobre 200 mL de 1M NaH_2PO_4, y se le colocó en una congeladora por 4 h. Se obtuvo por filtración un sólido color naranja-rojizo para rendir 256 mg (1.23 mmol, 64% concentración) de producto. El estrato todavía tenía el color y la presencia de producto se confirmó por HPCL. Se extrajo entonces esa solución con CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). Los estratos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron y purificaron por cromatografía de columna usando una gradiente de 2.5% a 5% MeOH/CH_2Cl_2 como eluente para rendir 125 mg adicionales (0.60 mmol, 31% concentración) de producto.

Ejemplo 3: 1-Piridina-4-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

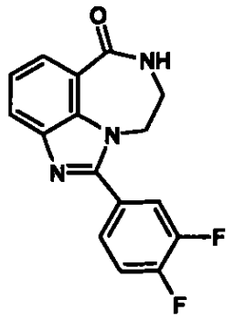


El intermedio diamina g (0.088 g, 0.50 mmol) arriba descrito se disolvió en piridina (5 mL). Se añadió cloruro-hidroclocloruro isonicotinoyl (0.093 g, 0.50 mmol) y la mezcla en reacción se agitó toda la noche a rt. Se quitó el disolvente *in vacuo*. Se añadió tolueno al residuo y se concentró al vacío; esto se repitió para quitar toda la piridina. Se disolvió el residuo en $CHCl_3$/iPrOH de 4:1 y se lavó con 0.5N Na_2CO_3. La fase acuosa se separó y reextrajo tres veces con $CHCl_3$/iPrOH de 4:1, y los estratos orgánicos se combinaron, secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron al vacío. El residuo se expuso a cromatografía por gel de sílice (5-10% MeOH/EtOAc) para rendir 0.055 g (42%) de un sólido color beige: mp = 269 °C (dec); R_f = 0.13 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1653, 1609, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.51-4.52 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.79-8.80 (m, 2H). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.2022 (M^+), encontrado 264.1008. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Los compuestos de los ejemplos 4-6, 8-11, 14 y 66-68 descritos más adelante fueron sintetizados del intermedio g y el cloruro ácido apropiado en forma análoga a la

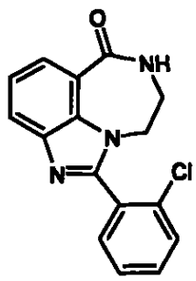
descrita en el Ejemplo 2 más arriba, para la preparación de 1-(4-fluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona. Los compuestos de los ejemplos 7, 12 y 15-17 se sintetizaron del intermedio g y el cloruro ácido apropiado en forma similar a la descrita más arriba para el Ejemplo 3 para la preparación de 1-piridina-4-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona.

Ejemplo 4: 1-(3,4-Difluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La reacción se realizó a temperatura ambiente (rt); el tiempo de reacción fue de 72 h para rendir un sólido blanco (55%): mp = 245-247°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1665, 1497 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.46-4.47 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), encontrado 299.0857. Analizado ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N

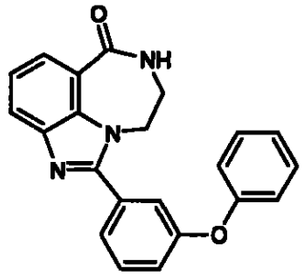
Ejemplo 5: 1-(2-Cloro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La temperatura de reacción se mantuvo a 75°C; el tiempo de reacción fue de 72 h para rendir un sólido blanco (50%): mp = 253-255°C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1665, 1468, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 5.5

Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0668 (M^+), encontrado 297.0677. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OCl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 6: 1-(3-Fenoxi-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



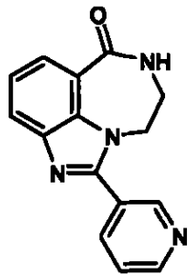
(a) 3-Cloruro de fenoxibenzoyl:

Este compuesto se preparó como se describe generalmente en la publicación de patentes (*Patent Publication*) No. GB 1052390. A 3-ácido-fenoxibenzoico (1.95 g, 9.10 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (45 mL) se le añadió cloruro de oxalil (0.89 mL, 10.01 mmol) seguido de una gota de DMF, La mezcla en reacción fue agitada toda la noche a rt y el disolvente extraído *in vacuo*. El residuo fue llevado en Et_2O, y el líquido cuidadosamente decantado y separado de todo posible sólido. Se evaporó el Et_2O, y el resultante producto en crudo se purificó por destilación por trayecto corto al vacío (bp = 139 °C/3mm Hg) para obtener 1.12 g (53%) de un líquido incoloro: IR (*neat*) 1755, 1584 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.02-7.05 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.70-7.71 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H).

(b) Título del compuesto:

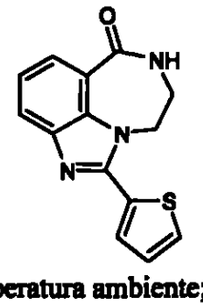
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (49%): mp = 216-219°C; R_f = 0.29 (90% EtOAc/hexanos IR (KBr) 1661, 1456, 1219 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para N_3O_2 355.1321 (M^+), encontrado 308. Analizado ($C_{22}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 7: 1-Piridina-3-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



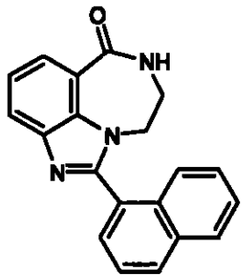
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (67%): mp = 250°C (dec); R_f = 0.16 (20% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1663, 1385, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.56 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 8.28 (dt, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 8.46 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.75 (dd, 1H, *J* = 4.9, 1.3 Hz), 9.05 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), encontrado 264.1013. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O \cdot 0.4H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 8: 1-Tiofan-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



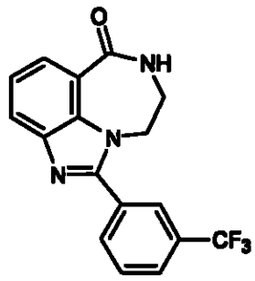
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color crema (63%): mp = 247-250°C; R_f = 0.21(5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1474, 737 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.59-3.60 (m, 2H), 4.56-4.57 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.8 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.45 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3OS$ 269.0622 (M^+), encontrado 269.0627. Analizado ($C_{14}H_{11}N_3OS$) C, H, N.

Ejemplo 9: 1-Naftaleno-1-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



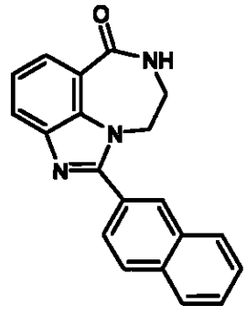
La reacción se realizó a 70°C; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (53%): mp = 223-225°C (dec); R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.11-4.12 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H, J = 7.1, 1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.96 (dt, 2H, J = 7.7, 1.0 Hz), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.40 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), encontrado 313.1204. Analizado ($C_{20}H_{15}N_3O$) C, H, N. =

Ejemplo 10: 1-(3-Trifluorometil-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



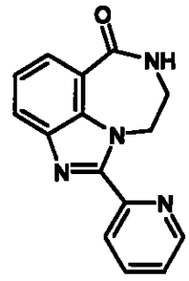
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido de color gris claro (53%): mp = 250-252°C; R_f = 0.18 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1669, 1393, 1325 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.0, 1.1 Hz), 7.94-7.95 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.47 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_3OF_3$ 331.0932 (M^+), encontrado 331.0944. Analizado ($C_{17}H_{12}N_3OF_3$) C, H, N.

Ejemplo 11: 1-Naftaleno-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



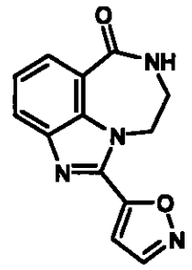
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener on sólido blanco (32%): mp = 259-261 °C; R_f = 0.16 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1466, 1395, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.57 (m, 2H), 4.57-4.59 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.49 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_3O$ 313.1215 (M^+), encontrado 313.1221. Analizado ($C_{20}H_{15}N_3O \cdot 0.15H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 12: 1-Piridina-2-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



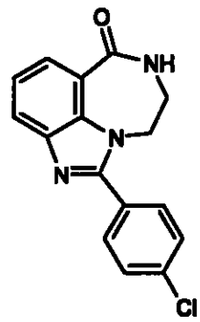
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener on sólido color beige (52%): mp = 249-250°C; R_f = 0.26 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1605, 1443 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57-3.62 (m, 2H), 4.60-5.20 (br, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J = 7.7, 4.9, 1.2 Hz), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.03 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.45 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 8.75-8.77 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 264.1011 (M^+), encontrado 264.1001. Analizado ($C_{15}H_{12}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 13: 1-Isoxazol-5-yl-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



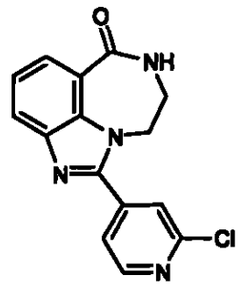
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (21%): mp = 226°C (dec); R_f = 0.08 (5%MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1466, 1379 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.61-3.66 (m, 2H), 4.65-4.67 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.98-7.80 (m, 1H), 8.50 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz). HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_4O_2$ 254.0804 (M^+), encontrado 254.0798. Analizado ($C_{13}H_{10}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 14: 1-(4-Cloro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



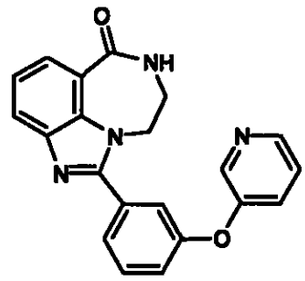
La reacción se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de reacción fue de 72 h para obtener un sólido blanco (47%): mp = 272-274°C; R_f = 0.26 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1663, 1597, 1464, 1408 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 4H), 8.44-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{16}H_{12}N_3OCl$ 297.0669 (M^+), encontrado 297.0667. Analizado ($C_{16}H_{12}N_3OCl$) C, H, N.

Ejemplo 15: 1-(2-Cloropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido amarillo(47%): mp = 265°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1607, 1464, 1399 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.39 (m, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 4H), 8.50 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 5.2 Hz). HRMS calculado para $C_{15}H_{11}N_4OCl$ 298.0621 (M^+), encontrado 298.0617. Analizado ($C_{15}H_{11}N_4OCl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 16: 1-[3-(Piridin-3-iloxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) 3-(Piridin-3-iloxi)-ácido benzoico –sal hidroclorata:

Una solución de metil 3-(piridin-3-iloxi)benzoato (Butler et al., *J. Med. Chem.* 24, 346 (1981), 0.229 g, 1.0 mmol) en 6N HCl (2 mL) fue reflujada por 18 horas. La solución fue concentrada bajo alto vacío y secada a 60 °C bajo vacío produciendo 0.244 g (97%) de un sólido tostado: mp = 208-210 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.46 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H, J = 5.1, 0.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 9.30-11.90 (br, 2H). Analizado. ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

(b) 3-(Piridin-3-iloxi)-benzol cloruro:

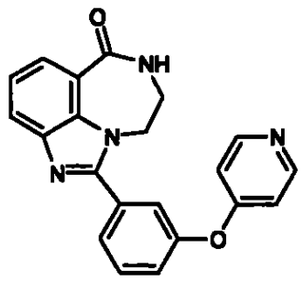
Este ácido de cloruro fue preparado partiendo de la sal HCl de 3-(piridin-3-iloxi)-benzoico como detallado arriba para 3-fenoxibenzoil cloruro, con la excepción de que el producto no fue purificado (99%, sólido blanco): IR (KBr) 1751 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.49 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H).

(c) El compuesto titular:

La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido blanco (55%): mp = 223-225°C; R_f = 0.18 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1665, 1571, 1460 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.44-7.68 (m, 5H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.41-

8.48 (m, 3H). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), encontrado 356.1263. Analizado. ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 17: 1-[3-(Piridin-4-iloxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) Metil 3-(piridin-4-iloxi)benzoato (Butler et al., *J. Med. Chem.* 14, 575 (1971):

Una solución de 4-[3-(trifluorometilo)fenoxi]piridina[1] (1.89 g, 7.9 mmol) en H_2SO_4 (5.4 mL) concentrado fue calentada a 120°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y fue vertida cuidadosamente en MeOH (200 mL). Esta solución fue reflujada por 2 horas La solución luego fue concentrada bajo vacío a mitad del volumen original y fue diluida con 350 mL de Et_2O. Un exceso grande de $NaHCO_3$ sólido fue agregado en porciones agitándolo, seguido por Na_2CO_3 sólido. Esta suspensión fue agitada por varias horas hasta que el pH dejó de ser ácido. Las sales fueron filtradas con la ayuda de Celite y la solución fue concentrada. El residuo túrbido fue recogido con CH_2Cl_2, secado (Na_2SO_4), filtrado re concentrado para producir 1.62 (89%) de un producto puro en forma de un aceite marrón claro: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.64 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz).

(b) 3-(Piridin-4-iloxi)-ácido benzoico –sal hidroclorata:

Una solución de metil 3-(piridin-4-iloxi)benzoato (0.229 g, 1.0 mmol) en 6N HCl (2 mL) fue reflujada por 18 horas. La solución fue concentrada bajo alto vacío y secada a 60 °C bajo vacío produciendo 0.25 g (99%) de un sólido blanco: mp = 230-233 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.48 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.80 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 12.8-14.1 (br, 2H). Analizado ($C_{12}H_{10}NO_3Cl$) C, H, N.

(c) 3-(Piridin-4-iloxi)-benzoil cloruro:

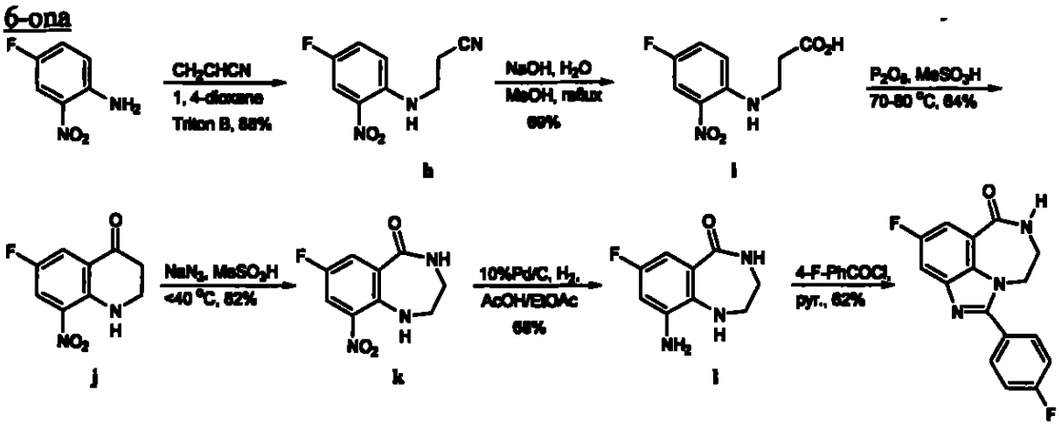
Este ácido de cloruro fue preparado partiendo una sal HCl de 3-(piridin-4-iloxi)-benzoico como detallado arriba para 3-fenoxibenzoil cloruro, con la excepción de que el producto no fue purificado (99%, sólido blanco): IR (KBr) 1736, 1709, 1501 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 2H).

(d) El compuesto titular:

La reacción fue realizada a temperatura ambiental; el tiempo de reacción fue de 72 horas produciendo un sólido blanco (52%): mp = 245-247°C; R_f = 0.24 (15% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1576, 1264 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz).

HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O_2$ 356.1273 (M^+), encontrado 356.1264. Analizado. ($C_{21}H_{16}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 18: 4-Fluoro-1-(4-fluoro-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) Intermedio **h** - 3-(4-Fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo:

Utilizando el proceso descrito para preparar el intermedio **a**, 3-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo fue preparado en un rendimiento de 88% de 4-fluoro-2-nitroanilina (3.17 g, 19.68 mmol), acrilonitrilo (1.57 mL, 23.61 mmol), y Triton B (0.2 mL) en forma de un sólido cristalino marrón: mp = 140-142°C; R_f = 0.16 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 3380, 3117, 2955, 2251, 1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.73-2.76 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.9, 3.0 Hz), 8.05 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_8N_3O_2F$) C, H, N.

(b) Intermedio **i** - 3-(4-Fluoro-2-nitrofenilamino)-ácido propiónico:

El compuesto deseado fue preparado por el siguiente proceso para producir el intermedio **b** utilizando el intermedio **h**, 3-(4-fluoro-2-nitrofenilamino)-propionitrilo, produciendo 0.94 g (69%) de un sólido naranja-marrón: mp = 154-155 °C; IR (KBr) 3391, 1721, 1526 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76-2.79 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 8.07 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_9N_2O_4$) C, H, N.

(c) Intermedio **j** - 6-Fluoro-8-nitro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:

El intermedio **i** (0.65 g, 2.84 mmol) fue agregado a un matraz con el reactivo de Eaton agitado (P_2O_5, 7.5 wt % en ácido metanosulfónico) (11 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 3.5 horas, luego fue enfriada a temperatura ambiental, después de lo cual, se agregó el hielo al matraz. La mezcla de reacción luego fue vertida en agua y el producto sólido fue filtrado y lavado con más agua. El producto se purificó mediante cromatografía flash de gel sílice (5-10% EtOAc/hexanos) para producir 0.38 g (64%) de un sólido anaranjado: mp = 155-157°C; R_f = 0.26 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 3389, 3057, 1692, 1514 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.82 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.76-3.81 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 7.6, 3.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, *J* = 8.3, 3.2 Hz), 8.15 (br, 1H). Analizado. ($C_9H_7N_2O_3$) C, H, N.

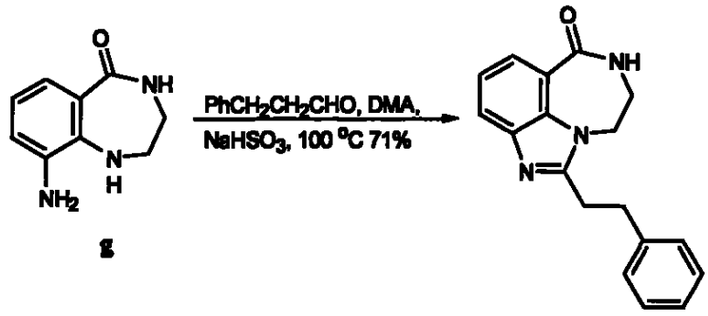
(d) Intermedio k – 7-Fluoro-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

El producto deseado fue preparado por el siguiente procedimiento para sintetizar el intermedio f, utilizando el intermedio j, 6-fluoro-8-nitro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona, produciendo 0.33 g (82%) de un sólido rojo-marrón: mp = 215-217°C; R_f = 0.11 (40% EtOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1514, 1258, 1161 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.36 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, J = 9.5, 3.4 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 8.4, 3.4 Hz), 8.52-8.56 (m, 2H). Analizado. ($C_9H_8N_3O_3F$) C, H, N.

(e) El compuesto titular:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación del intermedio g (Ejemplo 2), se preparó el intermedio l en un rendimiento de 68% del intermedio k. Luego, el compuesto titular fue preparado partiendo del intermedio l y 4-fluorobenzoil cloruro utilizando el procedimiento detallado para el Ejemplo 2 el cual produjo 0.096 g (62%) de un sólido blanco: mp = 284-287°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1603, 1485 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.57 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J = 10.6, 2.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 9.0, 2.6 Hz), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3OF_2$ 299.0870 (M^+), encontrado 299.0858. Analizado. ($C_{16}H_{11}N_3OF_2$) C, H, N.

Ejemplo 19: 1-Feniletil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

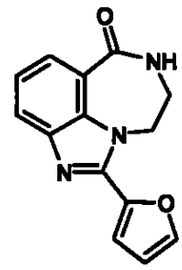


g

El compuesto titular fue preparado utilizando un procedimiento general descrito anteriormente (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36). La diamina intermedia g (0.048 g, 0.27 mmol) fue disuelta en dimetilacetamida (DMA) (1.50 mL). El hidrocinnamaldehído (90%, 0.039 mL, 0.27 mmol) fue agregado a la solución DMA seguido por el bisulfito sódico (0.042 g, 0.40 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue disuelto en EtOAc/H_2O. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante por cromatografía flash de gel sílice (0-1%MeOH/EtOAc) para producir 0.055 g (71%) de un sólido blanco: mp = 225-226 °C; R_f = 0.26 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1603, 1505, 1468 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.07-3.18 (m, 4H), 3.48-3.49 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 5H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.31 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_3O$ 291.1372 (M^+), encontrado 291.1368. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_3O$•0.10H_2O) C, H, N.

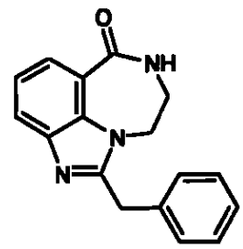
Los compuestos en los Ejemplos 20-24, 30, 55-57, 61-65, 68, 73-74 y 78-80 fueron sintetizados partiendo del intermedio g y del aldehído apropiado en la manera descrita arriba en el Ejemplo 4 para la preparación de 1-feniletil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona.

Ejemplo 20: 1-Furan-2-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



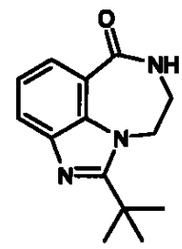
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 74% en forma de un sólido blanco: mp = 278-279°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1655, 1464, 1437, 746 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.63 (m, 2H), 4.59-4.62 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, *J* = 3.5, 1.7 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 3.5, 0.6 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J* = 1.7, 0.6 Hz), 8.45 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253.0851 (M^+), encontrado 253.0852. Analizado ($C_{14}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 21: 1-Bencil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



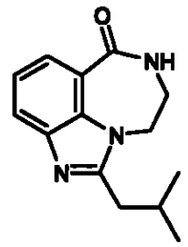
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 47% en forma de un sólido blanco: mp = 226-228°C; R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1661, 1468, 1316 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.65-3.67 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 6H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O$ 277.1215 (M^+), encontrado 277.1203. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 22: 1-tert-Butil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



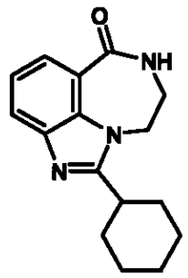
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 36% en forma de un sólido blanco: mp = 246-248°C; R_f = 0.13 (EtOAc); IR (KBr) 1634, 1464, 1360 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 3.57-3.59 (m, 2H), 4.35-4.70 (br, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), encontrado 243.1371. Analizado ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 23: 1-Isobutil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



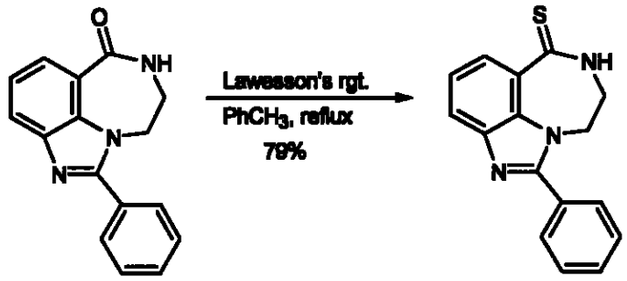
El compuesto titular fue aislado en un rendimiento de 51% en forma de un sólido blanco: mp = 211-212°C; R_f = 0.19 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1659, 1474, 1404 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.73 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 7.25 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.33 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{17}N_3O$ 243.1372 (M^+), encontrado 243.1382. Analizado ($C_{14}H_{17}N_3O$) C, H, N

Ejemplo 24: 1-Ciclohexil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



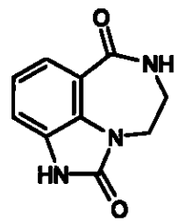
El compuesto principal fue aislado en un rendimiento de 63% en forma de un sólido blancuzco: mp = 265-266°C; R_f = 0.30 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1462, 756 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.22-1.96 (m, 10H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.32 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{19}N_3O$ 269.1528 (M^+), encontrado 269.1531. Analizado ($C_{16}H_{19}N_3O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 25: 1-Fenil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-tiono



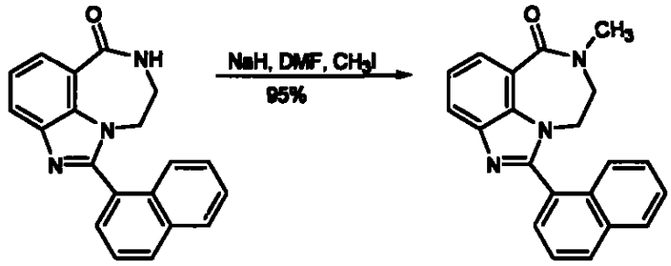
1-Fenil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (Ejemplo 1, 0.068 g, 0.26 mmol) fue suspendido en tolueno (3 mL) y fue agregado el reactivo de Lawesson (0.054 g, 0.13 mmol). La mezcla de reacción fue reflujada por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el producto bruto fue sometido a cromatografía flash de gel sílice (20-50% EtOAc/hexanos) produciendo 0.057 g (79%) de un sólido amarillo: mp = 224°C (dec); R_f = 0.21 (50% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1508, 1476, 1381, 1273 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.65-3.72 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.31-8.32 (m, 1H), 10.84 (t, 1H, J = 5.9 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}N_3S$ 279.0830 (M^+), encontrado 279.0835. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3S \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 26: 8,9-Dihidro-2*H*, 7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1,6-diona



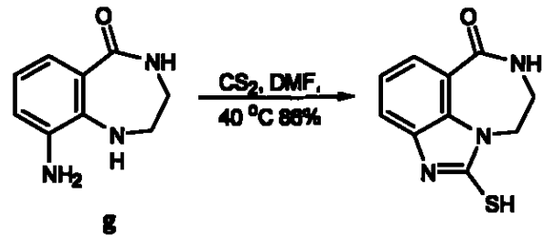
La diamina intermedia g (0.052 g, 0.29 mmol) fue disuelta en DMF (3 mL) y fue agregado 1,1'-carbonildimidazola (0.058 g, 0.36 mmol). La mezcla de reacción agitada fue calentada a 100°C por 24 horas. Unos 0.048 g adicionales de carbonildiimidazola fueron agregados siempre calentándolo por otras 24 horas. El DMF fue removido *in vacuo* y el residuo fue triturado y disuelto en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con 10 mL de 10% de HCl acuosa y separada. La fase acuosa fue extraída cuatro veces con EtOAc. Los extractos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y filtrados y el solvente fue removido. El producto fue purificado a través de cromatografía flash de gel sílice (1% MeOH/EtOAc) produciendo 0.014 g (24%) de un sólido blanco: mp = 308-309°C (dec); R_f = 0.42 (20% MeOH/EtOAc); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.44-3.49 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.29 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 11.12 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3O_2$ 203.0695 (M^+), encontrado 203.0697. Analizado ($C_{10}H_9N_3O_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 27: 7-Metil-1-naftalen-1-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0.005g, 0.13 mmol), lavado con hexanos para sacar el aceite mineral, fue suspendido en DMF (1 mL). 1-Naftalen-1-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 9, 0.035 g, 0.11 mmol) fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada por 15 minutos hasta que se termine la evolución de gas. El yodometano (0.008 mL, 0.13 mmol) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice (50% EtOAc/hexanos) produciendo 0.035 g (95%) de un sólido blanco: mp = 126°C (dec); R_f = 0.30 (90% EtOAc/hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.14 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{17}N_3O$ (M-H) 326.1293, encontrado 326.1303. Analizado ($C_{21}H_{17}N_3O \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

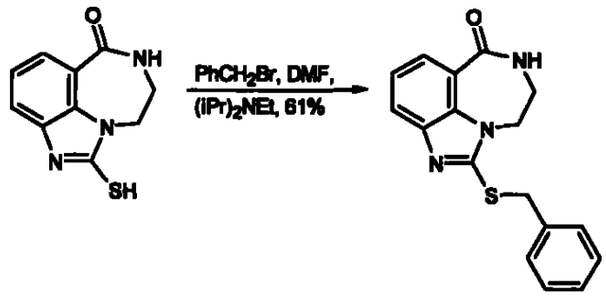
Ejemplo 28: 1-Mercapto-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



g

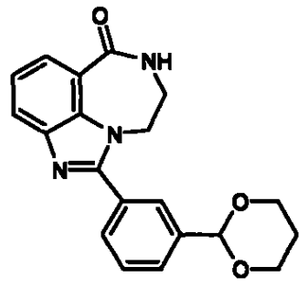
La diamina intermedia g (0.024 g, 0.13 mmol) fue disuelta en DMF (0.5 mL). El disulfuro de carbono (1.0 mL) fue agregado y la reacción fue calentada a 40°C por 3.5 horas. Los solventes fueron removidos *in vacuo* para producir el compuesto titular (0.025 g, 86%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.80-4.80 (br, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 13.08 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3OS$ 219.0466 (M^+), encontrado 219.0469.

Ejemplo 29: 1-Bencilsulfanil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



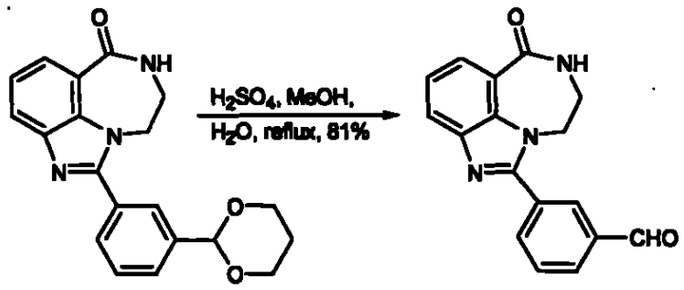
Al 1-mercapto-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (0.026 g, 0.12 mmol, del Ejemplo 28 sin purificar aún más) suspendido en DMF (1.0 mL) fue agregado diisopropiletilamina (0.022 mL, 0.13 mmol) seguido por gotas de bromuro de bencilo (0.014 mL, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se hizo gradualmente homogénea mientras fue agitada en continuación a temperatura ambiental durante la noche. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo purificado por medio de cromatografía flash de gel sílice (50-60% EtOAc/hexanos) produciendo 0.023 g (61%) de un sólido blanco: mp = 189-191°C; R_f = 0.23 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1651, 1462, 1445, 1356 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.14-4.15 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 8.36 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3OS$ 309.0936 (M^+), encontrado 309.0933. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3OS \cdot 0.3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 30: 1-(3-[1,3]-Dioxan-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

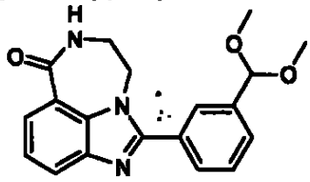


El compuesto titular fue preparado partiendo de 2-(3-formilfenil)-1,3-dioxano (Ackerley et al., *J. Med. Chem* (1995), 38:1608) para producir 0.20 g (52%) de un sólido gris claro mp = 247°C (dec); R_f = 0.22 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1472 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32-1.50 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.97 (ddd, 2H, J = 12.1, 12.1, 2.1 Hz), 4.17 (dd, 2H, J = 11.0, 5.1 Hz), 4.43-4.45 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 4H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). Analizado ($C_{20}H_{19}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 31: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído

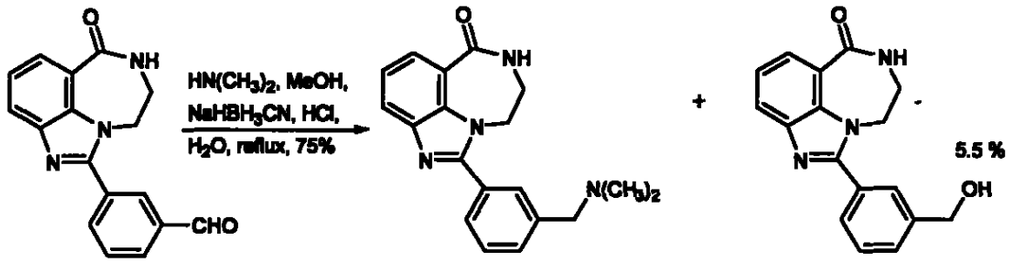


El dioxolano del Ejemplo 30 (1.96 g, 5.84 mmol) fue diluido en MeOH (58 mL) y agua (58 mL). El ácido sulfúrico concentrado (1 mL) fue agregado y la mezcla de reacción fue reflujada por 5 horas. Esta reacción fue enfriada a temperatura ambiental y MeOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con $NaHCO_3$ saturado en acuosa después de lo cual el producto de la solución produjo una goma. La solución acuosa fue decantada y el residuo triturado con agua. El agua fue decantada y el residuo fue triturado con $CHCl_3$. El solvente fue removido *in vacuo*, después de lo cual el producto se solidificó. Los sólidos fueron triturados con EtOAc, filtrados y lavados con EtOAc, y secados durante la noche produciendo 1.23 g de un sólido blanco cristalino. Una cantidad adicional de 0.14 g del producto salió de las fases acuosas cristalizado al quedarse durante la noche y fue aislado para producir un rendimiento total de 81% de aldehído: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.49-4.51 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.82 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 10.14 (s, 1H).



1-(3-Dimetoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (31a) fue aislado durante cromatografía flash en columna de gel sílice como un producto secundario en forma de un sólido blanco: mp = 182-185 °C; R_f = 0.15 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 2361, 1653, 1458, 1091, 1046 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.31 (s, 6H), 3.52-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 4H), 8.43-8.45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O_3$ 337.1426 (M^+), encontrado 337.1415. Analizado ($C_{19}H_{19}N_3O_3$) C, H, N, O.

Ejemplo 32: 1-(3-Dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

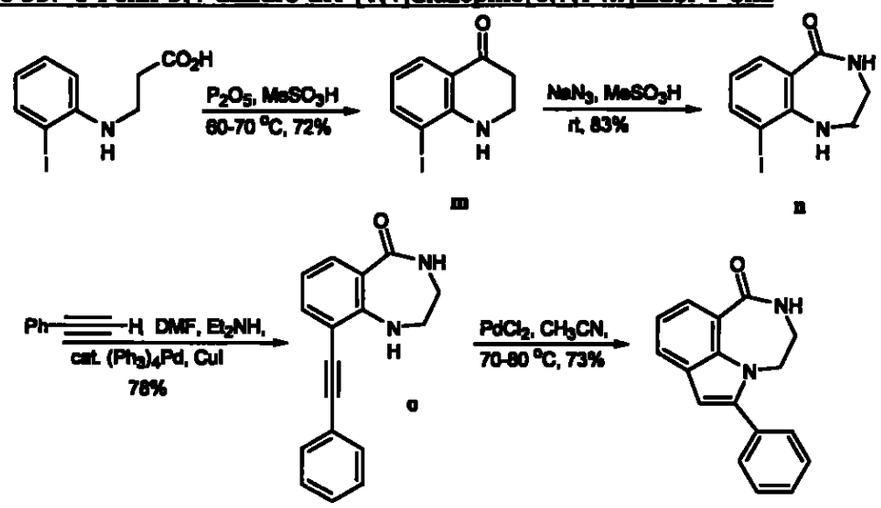


32 **32a**

3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído (del Ejemplo 31 sin purificar aún más, 0.24 g, 0.84 mmol) fue suspendido en MeOH (40 mL). La dimetilamina (2M in MeOH, 3.60 mL, 7.2 mmol) fue agregada después de la cual el material de inicio se disolvió. A esta solución fue agregada una solución de $NaBH_3CN$ (0.061 g, 0.92 mmol) y $ZnCl_2$ (0.063 g, 0.46 mmol) en MeOH (10 mL). El pH de la mezcla de reacción fue regulado a 6 con 2M HCl/MeOH (2.5 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiental por 3 horas. El HCl concentrado (0.25 mL) fue agregado y el MeOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con H_2O y el pH regulado a 10-11 con 10% NaOH. El producto fue extraído 3 veces con $CHCl_3$. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con H_2O y salmuera, secadas ($MgSO_4$) y luego concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado con la cromatografía en columna (5% MeOH/$CHCl_3$) hasta que el primer producto, el producto secundario de alcohol bencílico, sea eluido. El producto luego fue eluido con 5% de amoníaco metanólico /$CHCl_3$ produciendo 0.20 g (75%) del compuesto **32** en forma de un sólido blanco: mp = 192-194 °C (dec); R_f = 0.10 (7% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1651, 1464 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.5 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{21}N_4O$ 321.1715 (M^+H), encontrado 321.1703. Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

1-(3-Hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (**32a**) fue aislado en forma de un producto secundario para producir un sólido blanco (0.013 g, 5.5%): mp = 275-278 °C; R_f = 0.26 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1649, 1599, 1466, 1053 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.53 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.61 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.32-5.36 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), encontrado 293.1168. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 33: 6-Fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



(a) Intermedio **m** - 8-yodo-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:

Una mezcla de 3-(2-yodofenilamino)-ácido propiónico (0.103 g, 0.354 mmol), preparado de la condensación de β-propiolactona y 2-yodoanilina según el procedimiento de Bradley et al. (*JCS PI*, 2019 (1972)), en el reactivo de Eaton (2 mL) fue calentada entre 60 - 70°C por 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiental, fue agregada agua helada. La solución fue llevada al nivel básico (pH 12) con 50 wt.% NaOH y extraída con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhidro y concentrados produciendo 0.070 g (72%) del producto, el cual fue utilizado en el próximo paso sin ser purificado aún más: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.86 (bs, 1H), 6.50 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

(b) Intermedio **n** - 9-Yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

A una solución de cetona intermedio **m** (3.47 g, 12.7 mmol) en CH_3SO_3H (50 mL) mantenida a temperatura ambiental le fue cuidadosa y lentamente agregado NaN_3 (1.074 g, 16.5 mmol) en porciones. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 30 minutos. Una vez completada la reacción (tal como indicado en TLC), fue agregada el agua helada y la mezcla fue llevada a nivel básico (pH 13) utilizando 50 wt.% de solución de NaOH, con el cual el producto (3.05 g, 83%) precipitó. Los sólidos fueron filtrados, lavados con agua y secados: mp = 182-184°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.25-3.27 (m, 2H), 3.48 (bs, 2H), 5.43 (bs, 1H), 6.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (bs, 1H). LRMS (M^+) 288.

(c) Intermedio **o** - 9-Feniletinil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

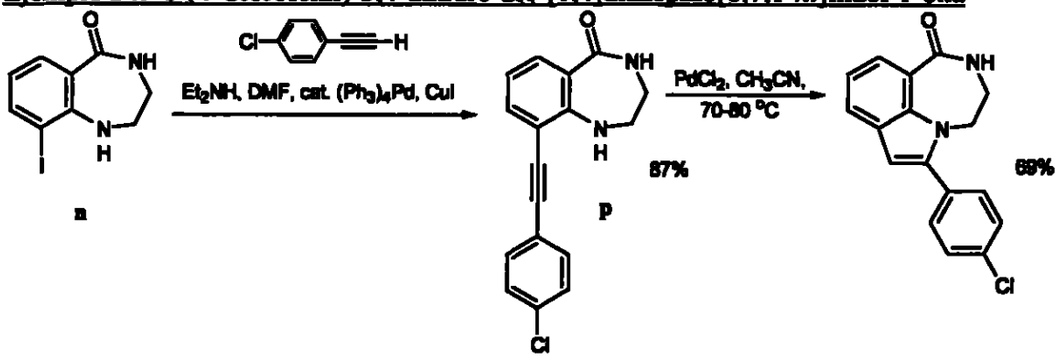
Una mezcla de yoduro intermedio **n** (0.144 g, 0.5 mmol), fenilacetilina (0.055 mL, 0.5 mmol), tetrakistrifenilfosfina de paladio (0) (6 mg, 0.005 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol), dietilamina (4 mL) y DMF (2 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 2 horas. El solvente fue evaporado hasta secarse y el residuo fue mezclado con agua y extraído con EtOAc. El extracto orgánico fue secado en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y concentrado. La mezcla bruta se purificó mediante la cromatografía flash de gel sílice eluida con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.102 g (78%) del producto deseado: IR (KBr) 3400, 3190, 3051, 1641, 1589, 1518, 1446, 1250, 756,

690 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 6.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 262.

(d) El compuesto titular:

A una solución transparente de acetilina intermedio **o** (0.08 g, 0.305 mmol) en CH_3CN (10 mL) se le agregó $PdCl_2$ (0.003 g, 0.0153 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a una temperatura entre 70-80°C por 3.5 horas. Una vez terminada la reacción (tal como indicado en TLC), el solvente fue evaporado hasta secarse. La mezcla bruta fue purificada por cromatografía flash de gel sílice eluida con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.058 g (73%) del producto deseado: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.51 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_2O$ 262.1106 (M^+), encontrado 262.1109. Analizado ($C_{17}H_{14}N_2O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 34: 6-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



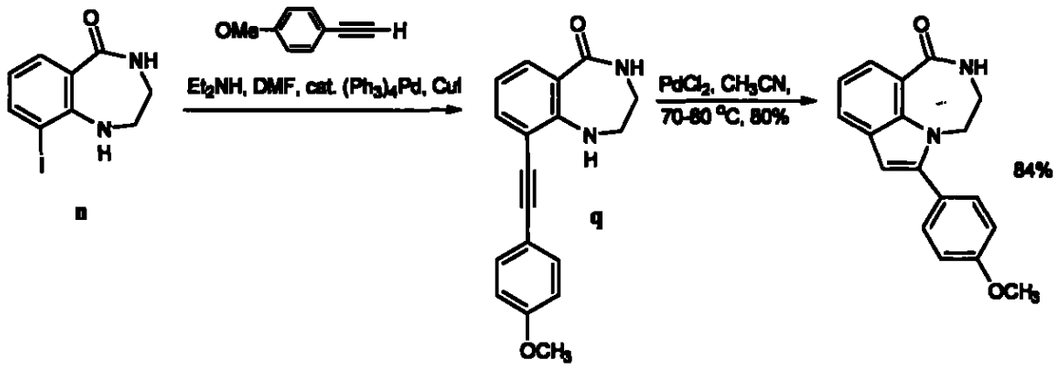
(a) Intermedio **p** - 9-(4-Clorofeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación del intermedio **o**, fueron utilizados 1-cloro-4-etinilbenceno y el intermedio **n**, 9-iodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio **p** (87%) en forma de un sólido amarillo: mp 178-180°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.31 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 296 (M^+).

(b) 6-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

Utilizando el procedimiento detallado arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio **p** en un rendimiento de 69% en forma de un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47-3.50 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 4.5 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_2OCl$ (M^+) 296.0716, encontrado 296.0715. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OCl$) C, H, N.

Ejemplo 35: 6-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



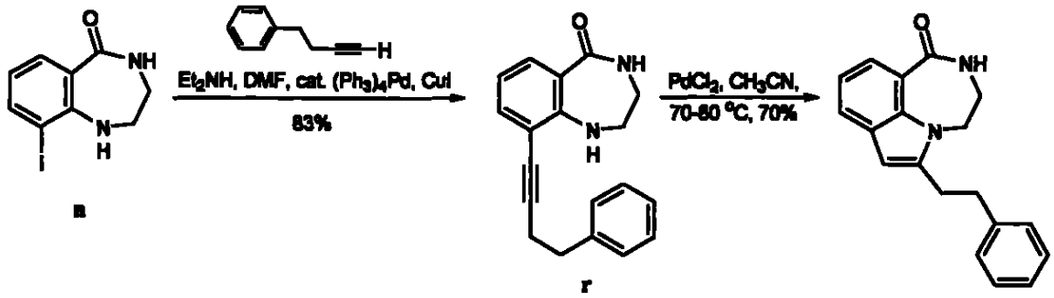
(a) Intermedio q - 9-(4-Metoxifeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento detallado para la preparación del intermedio o, 1-metoxi-4-etinilbenceno y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona fueron utilizados para sintetizar el intermedio q en un rendimiento de 80% en forma de un sólido amarillo: mp 193-195°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.29 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.20 (br s, 1H), 6.60 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.11 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 292 (M^+).

(b) 6-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio q en un rendimiento de 84% en forma de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+) 292.1212, encontrado 292.1218. Analizado ($C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 36: 6-Fenetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



(a) Intermedio r - 9-(4-Fenilbutinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

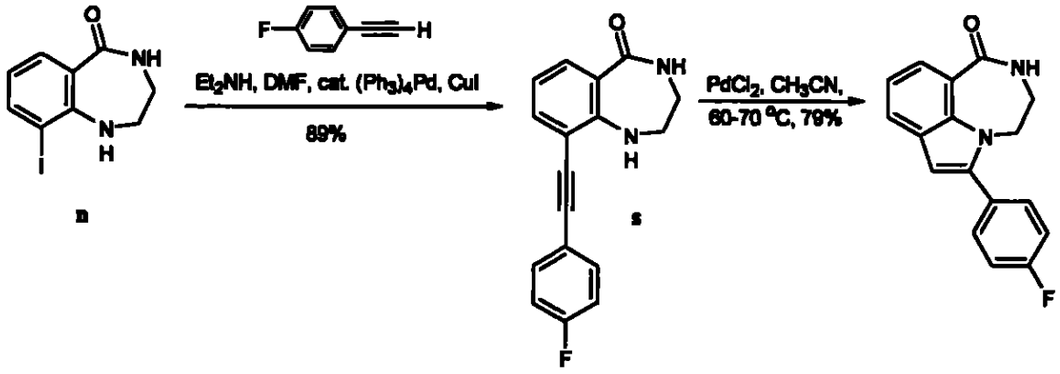
Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, 4-fenil-1-butino y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona fueron utilizados para sintetizar el intermedio r el cual fue obtenido en un rendimiento de

83% en forma de un sólido marrón pálido: mp = 133-135°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.76-2.81 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 5.70 (bs, 1H), 6.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.23 (d, 1H, I = 6.0 Hz), 7.31-7.35 (m, 5H), 7.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.07 (t, 1H, J = 6.0 Hz); LRMS (M^+) 290.

(b) 6-Fenetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio r y obtenido en un rendimiento de 70% en forma de un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.96-3.06 (m, 4H), 3.49-3.50 (m, 2H), 4.21 (bs, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, J = 6.0 HZ), 7.74 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_2O$ (M^+) 290.1419, encontrado 290.1421. Analizado ($C_{19}H_{18}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo 37: 6-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



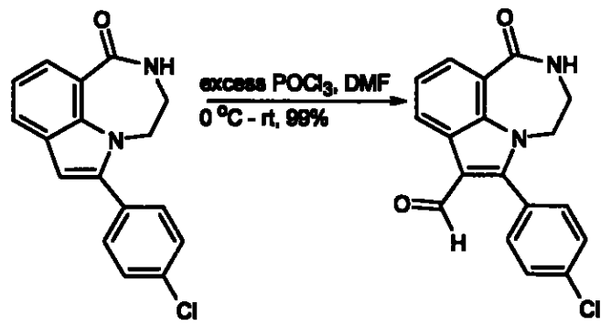
(a) Intermedio s - 9-(4-Fluorofeniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, fueron utilizados 1-fluoro-4-etinilbenceno y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio s, el cual fue obtenido en un rendimiento de 89% en forma de un sólido amarillo: mp = 160-162°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.27-3.30 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.27 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 280. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

(b) El compuesto titular:

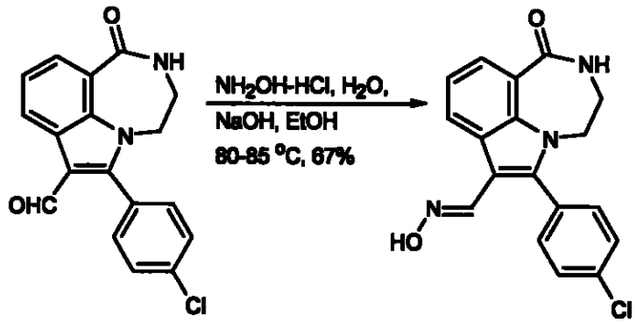
Utilizando un procedimiento similar a lo descrito arriba para la preparación de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado partiendo del intermedio s en un rendimiento de 79% en forma de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48-3.50 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{13}N_2OF$ (M^+) 280.1012, encontrado 280.1002. Analizado ($C_{17}H_{13}N_2OF$) C, H, N.

Ejemplo 38: 6-(4-Cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído



El $POCl_3$ (0.3 mL, 3.19 mmol) fue agregado lentamente al DMF (3 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada por 15 minutos y luego fue tratada con una solución de 6-fenil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 33, 0.070 g, 0.236 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental y agitada por 4 horas. Después de remover todo el solvente, el residuo fue recogido en H_2O, llevado a nivel básico (pH 12-14) utilizando 50% NaOH acuosa, con el cual el producto precipitó. El producto fue filtrado, lavado con agua varias veces y secado para producir 0.077 g (99%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.41-3.52 (m, 2H), 4.20-4.22 (m, 2H), 7.43 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.65 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{13}N_2O_2Cl$ (M^+) 324.0665, encontrado 324.0668. Analizado ($C_{18}H_{13}N_2O_2Cl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

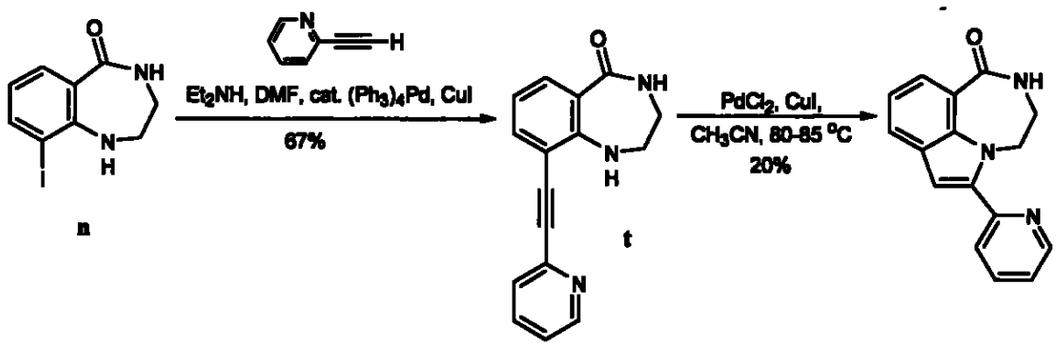
Ejemplo 39: 6-(4-Cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído oxima



$NH_2OH{\cdot}HCl$ (0.027 g, 0.385 mmol) y NaOH (0.016 g, 0.385 mmol) fueron agregados a una suspensión de aldehído 6-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxaldehído (Ejemplo 38, 0.050 g, 0.154 mmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (0.5 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 3 horas, enfriada a temperatura ambiental y evaporada hasta secarse. El residuo fue llevado en H_2O helada, el cual precipitó un sólido amarillo pálido. El sólido fue filtrado, lavado con H_2O y luego purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.035 g (67%) de oxima.: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.40 (bs, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0

Hz), 7.64 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.83 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ (M^+ + H) 340.0853, encontrado 340.0862. Analizado ($C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot 0.75\ CH_2Cl_2$) C, H, N.

Ejemplo 40: 6-Piridin-2-il-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



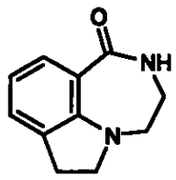
(a) Intermedio t - 9-Piridin-2-iletinil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Utilizando el procedimiento descrito arriba para la preparación del intermedio o, fueron utilizados 2-etinilpiridina y el intermedio n, 9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona para sintetizar el intermedio t en un rendimiento de 67% en forma de un sólido marrón: mp = 173-175°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.20-3.24 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 6.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS (M^+) 263.

(b) El compuesto titular:

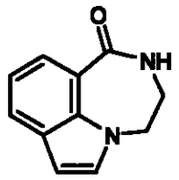
A una solución del acetilina intermedio t (0.050 g, 0.190 mmol) en DMF (6 mL) le fueron agregados CuI (0.003 g, 0.012 mmol) y $PdCl_2$ (0.005 g, 0.029 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 4 horas. Una vez completada la reacción (tal como indicado por TLC), el solvente fue removido bajo vacío y el residuo bruto fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.010 g (20%) del producto: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.38-3.55 (m, 2H), 4.64 (bs, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 4H), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 3.0 Hz). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}N_3O$ (M^+) 263.1059, encontrado 263.1062. Analizado ($C_{16}H_{13}N_3O \cdot 0.8\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo de Comparación 41: 3,4,6,7-Tetrahidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



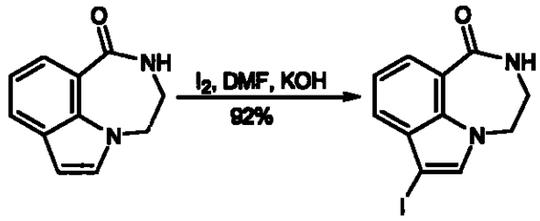
Este compuesto conocido fue preparado según la literatura sobre el procedimiento de Hester et al. y las referencias citadas en éste (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.92 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.47 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.49 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.49 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.86 (bs, 1H). HRMS calculado para $C_{11}H_{12}N_2O$ (M^+) 188.0950, encontrado 188.0957. Analizado ($C_{11}H_{12}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo de Comparación 42: 3,4-Dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



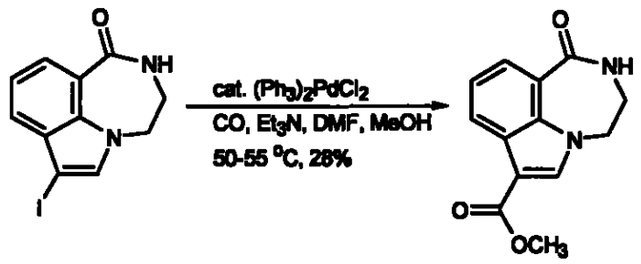
Este compuesto conocido fue preparado partiendo de 3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 41) según el procedimiento general de Hester et al. y las referencias en éste (Hester et al., *J. Med. Chem.* 13, 827 (1970)): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.56 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.11 (t, 1H J = 6.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.30 (bs, 1H). LRMS (M^+) 186. Analizado ($C_{11}H_{10}N_2O \cdot 0.05\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 43: 7-Yodo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



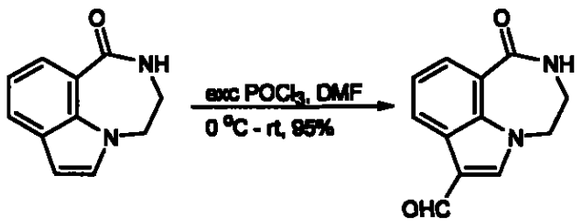
A una solución amarilla pálida de 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 42, 0.051 g, 0.274 mmol) en 5 mL DMF le fueron agregados KOH (0.058 g, 1.03 mmol) y yodo (0.139 g, 0.548 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche al cabo del cual el solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue recogido en EtOAc y lavado con 0.1% aq bisulfito sódico, H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir 0.078 g (92%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56-3.59 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.37 (t, 1H, J = 5.3 Hz). HRMS calculado para $C_{11}H_9N_2OI$ (M^+) 311.9761, encontrado 311.9776. Analizado ($C_{11}H_9N_2OI$) C, H, N.

Ejemplo 44: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ácido carboxílico éster metílico



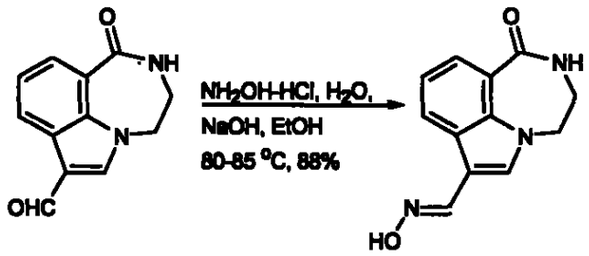
La trietilamina (0.11 mL, 0.747 mmol) fue agregada a la mezcla de 7-yodo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (del Ejemplo 43 sin purificar aún más, 0.074 g, 0.37 mmol) y cloruro de paladio bistrifenilfosfina (8.4 mg, 0.012 mmol) en 8 mL MeOH y 3 mL DMF a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 50-55°C por 18 horas bajo una atmósfera de CO. El solvente fue removido bajo vacío y el residuo fue recogido en EtOAc y lavado con agua. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir un sólido amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.025 g (28%) de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.34-3.60 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.46 (bs, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.40-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (M^+) 244.0848, encontrado 244.0850. Analizado ($C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 45: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído



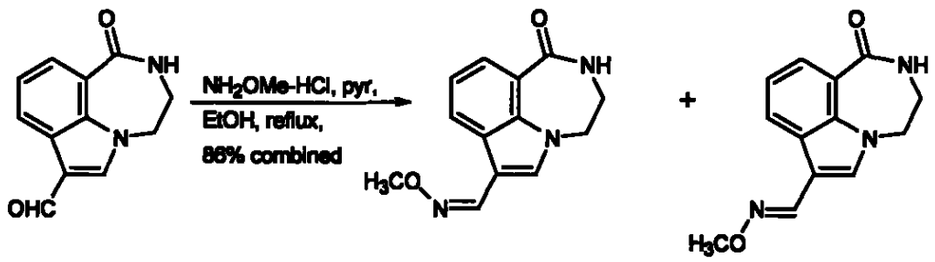
$POCl_3$ (16.37 g, 106.76 mmol) fue agregado lentamente a DMF (225 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada por 15 minutos y luego fue tratada con una solución de 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 42, 1.46 g, 7.85 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental y agitada por 17 horas. Después de remover todo el solvente, el residuo fue recogido en H_2O, llevado a nivel básico (pH 12-14) utilizando 50% NaOH acuoso y extraído con EtOAc varias veces. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrada y concentrada para producir 1.6 g (95%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.58-3.61 (m, 2H), 4.48 (bs, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.43- 8.45 (m, 1H), 9.95 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (M^+) 214.0742, encontrado 214.0737. Analizado ($C_{12}H_{10}\ N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 46: 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído oxima



A una solución de aldehído 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (del Ejemplo 45 sin más purificación, 0.050 g, 0.233 mmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (0.5 mL) le fueron agregados $NH_2OH{\cdot}HCl$ (0.041 g, 0.583 mmol) y NaOH (0.024 g, 0.583 mmol) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a 80-85°C por 2 días. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido blanco restante (0.047 g, 88%) fue lavado con agua y secado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (bs, 2H), 4.36 (bs, 2H), 7.23 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H), 10.66 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{11}N_3O_2$ (M^+) 229.0851, encontrado 229.0843. Analizado ($C_{12}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 47: (Z) y (E) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído *O*-metil-oxima



47a **47b**

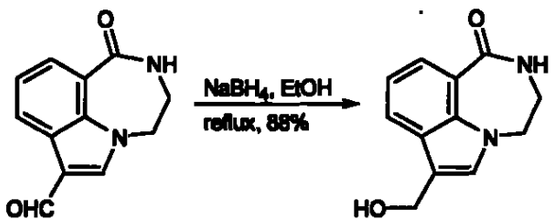
Una solución de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (Ejemplo 45, 0.050 g, 0.234 mmol) y $MeONH_2{\cdot}HCl$ (0.020 g, 0.242 mmol) en EtOH (5 mL) y piridina (5 mL) fue reflujada por 20 horas. La mezcla de reacción luego fue evaporada hasta secarse y el residuo recogido en H_2O y extraído con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH in $CHCl_3$ para producir 0.036 g (63%) del (E) y 0.013 g (23 %) de los (Z) isómeros.

(Z) isómero: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.43 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, encontrado 243.1020. Analizado ($C_{13}H_{13}N_3O_2{\cdot}0.1\ H_2O{\cdot}0.1$ EtOAc) C, H, N.

(E) isómero: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (bs, 2H), 7.27 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.34-8.38

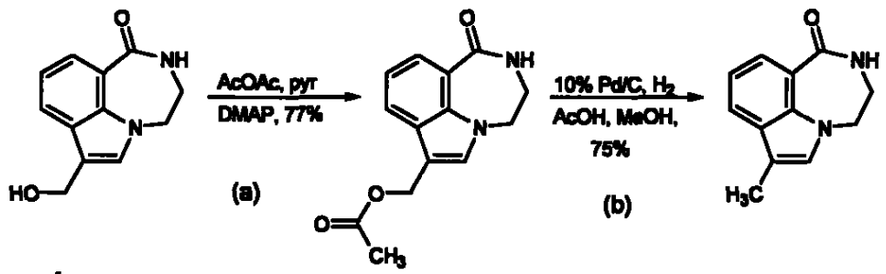
(m, 2H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243.1008, encontrado 243.1016. Analizado ($C_{13}H_{13}N_3O_2 \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 48: 7-Hidroximetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El borohídruro sódico (0.018 g, 0.466 mmol) fue agregado a una suspensión de 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído (Ejemplo 45, 0.050 g, 0.233 mmol) en 15 mL EtOH. La mezcla de reacción fue reflujada por 1.5 horas, enfriada a temperatura ambiental y el solvente fue evaporado. El residuo fue dividido entre 1% aq NaOH y EtOAc. El extracto orgánico fue secado en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y evaporado produciendo un sólido amarillo pálido (88%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.55 (m, 2H), 4.31 (bs, 2H), 4.63 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.84 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.24-8.26 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (M^+) 216.0899, encontrado 216.0908. Analizado ($C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 49: 7-Metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



(a) Ácido acético -1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ilmetil éster:

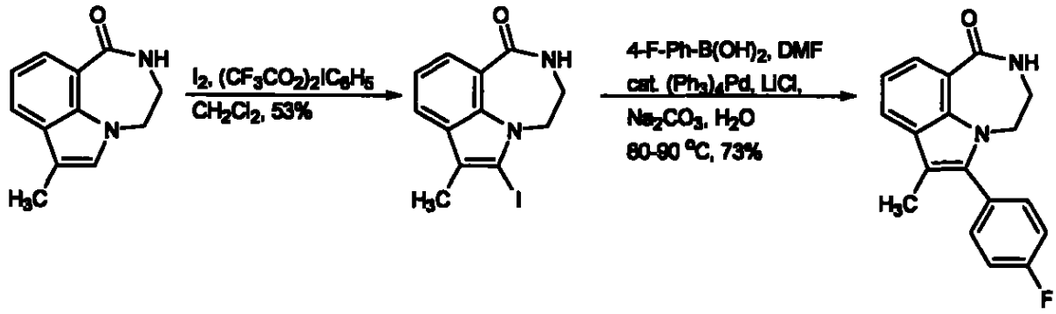
A una solución de alcohol 7-hydroximetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 48, 1.007 g, 4.66 mmol) en anhídrido acético (1.1 mL, 11.65 mmol) y piridina (25 mL) le fue agregado 4-dimetilaminopiridina (0.057 g, 0.466 mmol). La mezcla fue agitada por 15 horas a temperatura ambiental y luego concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.925 g (77%) de un producto de acetato: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.0 (s, 3H), 3.42-3.44 (bs, 2H), 4.23-4.25 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 9.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H J = 7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.30 (m, 1H).

(b) El compuesto titular:

Ácido acético -1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ilmetil éster (0.508 g, 1.97 mmol) fue disuelto en MeOH (70 mL) y AcOH (30 mL) helado. A una solución le fue agregado 10% Pd/C (0.076 g) y la suspensión fue agitada bajo una atmósfera de H_2 por 4.5 horas a temperatura ambiental. La suspensión negra fue filtrada y el filtrado fue concentrado para producir un sólido blanco, el cual fue purificado

mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.296 g (75%) del compuesto titular: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.52 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.27-4.28 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.22-8.24 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{12}H_{12}N_2O$ (M^+) 200.0950, encontrado 200.0955. Analizado ($C_{12}H_{12}N_2O$) C, H, N.

Ejemplo 50: 6-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



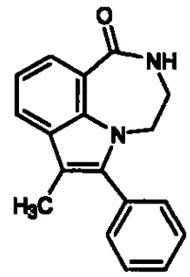
(a) 6-Yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

A una solución de 7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 49, 0.030 g, 0.150 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) le fueron agregados yodo (0.038 g, 0.150 mmol) y bistrifluoroacetoxiyodobenceno (0.077 g, 0.180 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 5 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y lavada con 10% $Na_2S_2O_3$. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtrado y concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.026 g (53%) de un sólido amarillo pálido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 3H), 3.33-3.35 (bs, 2H), 4.32-4.35 (bs, 2H), 7.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.80 (d, 1H J = 7.5 Hz), 8.30 (bs, 1H).

(b) El compuesto titular:

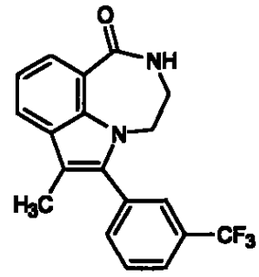
A una solución de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (0.061 g, 0.187 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiental le fueron agregadoa 4-ácido fluorobencenoboronico (0.029 g, 0.206 mmol), Na_2CO_3 (0.050 g, 0.468 mmol) disuelto en H_2O mínimo, LiCl (0.024 g, 0.561 mmol) y tetrakistrifenilfosfina de paladio (0.011 g, 0.0094 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80-90°C por 19 horas, al cabo de este tiempo el solvente fue evaporado bajo vacío. El residuo fue recogido en H_2O y extraído con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas para producir un sólido marrón. Este sólido fue sometido a cromatografía flash de gel sílice eluido con un gradiente de 0-1% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.044 g (73%) del producto en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 (s, 3H), 3.74 (bs, 2H), 3.39-4.37 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.57-8.59 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_2OF$ (M^+) 294.1168, encontrado 294.1175. Analizado ($C_{18}H_{15}N_2OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 51: 6-Fenil-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



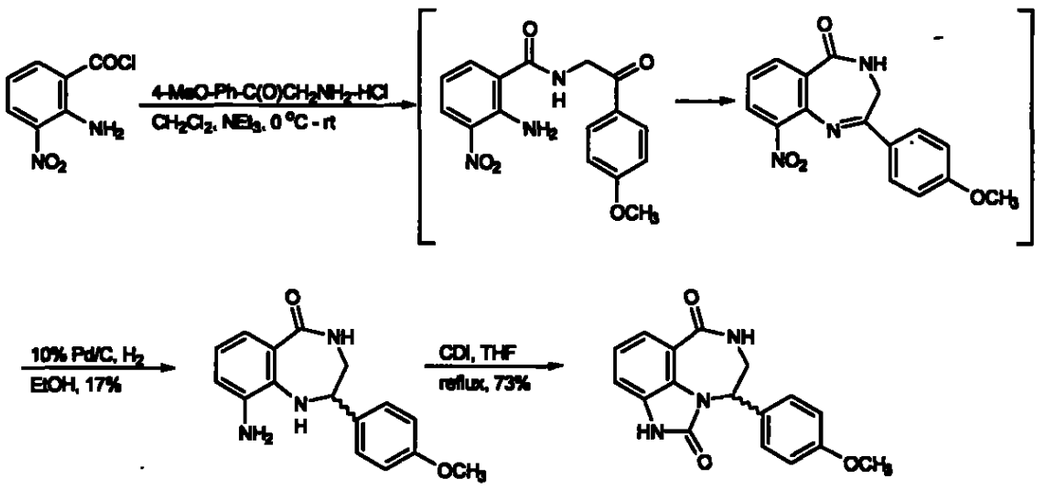
Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 50(b), el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 50(a)) y ácido fenilborónico para producir un sólido blanco en un rendimiento de 70%: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 3.46 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 7.17 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.29-8.31 (m, 1H). LRMS (M^+) 276. Analizado ($C_{18}H_{16}N_2O \cdot 0.4\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 52: 6-(3-Trifluorometil-fenil)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 50(b), el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 6-yodo-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 50(a)) y 3-trifluorometilfenilboronico ácido en un rendimiento de 81% después de la purificación mediante el HPLC preparativo. Una fase de gradiente móvil fue utilizada comenzando con 90% 0.1M NH_4OAc, 10% CH_3CN hasta 2 minutos, luego alcanzando 100% CH_3CN después de 22 minutos,. R_t = 17.59 min. El compuesto titular fue obtenido en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.77-7.88 (m, 6H), 8.32-8.36 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_2OF_3$ (M^+) 344.136, encontrado 344.1136. Analizado HPLC R_t = 14.9 min.

Ejemplo 53: (*RS*)-(±) - 9-(4-Metoxi-fenil)-8,9-dihidro-2*H*,7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1,6-diona



u

(a) Intermedio u - (*RS*)-(±)-9-Amino-2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

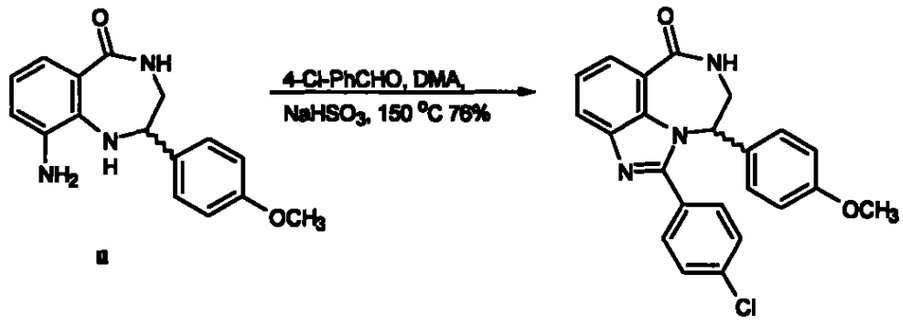
Este intermedio fue preparado según el procedimiento de Breslin et al., *J. Med. Chem.* (1995), 38:771-792. El cloruro ácido generado por 505 mg de 2-amino-3-nitrobenzoico ácido (2.77 mmol) fue tratado con 558 mg de 2-amino-4'-metoxiacetofenona hidrocloruro (2.77 mmol) y 715 mL Et_3N (5.54 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2. Después de ser agitada durante una noche y calentándola a temperatura ambiental, la reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y lavada con $NaHCO_3$ saturado, agua y 1 N HCl. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada produciendo un sólido amarillo. El material bruto fue suspendido en 150 mL EtOH conteniendo 500 mg 10% Pd/C. Esta suspensión fue sometida a hidrogenación bajo H_2 a 60 psi por 48 horas. Una porción adicional de 10% Pd/C fue agregada después de 24 horas. La mezcla de reacción luego fue filtrada por una almohadilla de Celite® y concentrada. La purificación mediante cromatografía flash de gel sílice utilizando un sistema de solvente gradiente(40-50% CH_3CN/CH_2Cl_2) produjo 140 mg (17%) de un sólido amarillo anaranjado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.35 (bs, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (bs, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.58 (bt, 1H, J = 6.0 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85-6.93 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz).

(b) El compuesto titular:

Una solución conteniendo 35 mg del intermedio u (0.12 mmol) y 40 mg de carbonildiimidazola en 3 mL de THF fue reflujada por 7 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental, concentrada y purificada mediante cromatografía flash de gel sílice utilizando un sistema de solvente gradiente (2.5-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir 27 mg (73%) de un sólido amarillo: IR (KBr) 3261, 2927, 1706, 1648, 1624, 1514, 1473, 1386, 1339, 1296, 1249, 1178, 1111, 1045, 1030, 756 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.67-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 5.68 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.13-6.18 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18-7.29 (m,

2H), 7.88 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 9.37 (bs, 1H). LRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$+H 310, encontrado 310.

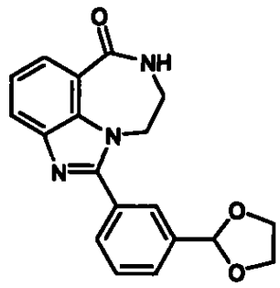
Ejemplo 54: (*RS*)-(±)-1-(4-Cloro-fenil)-9-(4-metoxi-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9a-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



u

Siguiendo un procedimiento reportado (Higgins et al., *J. Polym. Sci. Part A-1* (1970), 8:171-177; Imai et al., *Synthesis* (1981), 35-36), una solución conteniendo 92 mg del intermedio u (0.32 mmol), 54 mg de 4-clorobenzaldehído (0.38 mmol) y 48 mg de bisulfito sódico (0.46 mmol) en 3 mL de DMA fue calentada a 150°C por 10 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y vertida en 200 mL de agua. El sólido resultante fue filtrado y lavado con agua para producir 98 mg (76%) del producto en forma de un sólido amarillo: IR (KBr) 3206, 3094, 2836, 1651, 1689, 1596, 1513, 1474, 1441, 1403, 1370, 1252, 1178, 1092, 1032, 1015, 1002, 843, 817, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.70-3.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 5.64 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.01-6.06 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.32-7.55 (m, 5H), 8.09 (d, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 46.90, 55.41, 61.82, 114.99, 116.92, 123.16, 124.52, 127.17, 127.42, 127.52, 129.03, 130.58, 131.01, 132.61, 137.00, 143.27, 153.62, 159.70, 168.76. LRMS calculado para $C_{23}H_{18}ClN_3O_2$ (M+H) 404, encontrado 404. Analizado ($C_{23}H_{18}ClN_3O_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N, Cl.

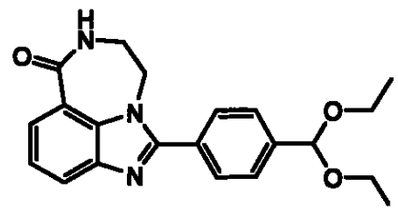
Ejemplo 55: (3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto titular fue preparado partiendo de diamina g y 3-[1,3]dioxolan-2-il-benzaldehído (Marx et al, *Liebig's Annalen der Chemie* 3 . (1992), 183) utilizando CH_2Cl_2 como detallado en el Ejemplo 19, con la excepción del uso de CH_2Cl_2 en forma del solvente de preparación, para producir 3.10 g (81%) de un sólido blancuzco: mp = 223-225 °C; R_f = 0.23 (5% MeOH/EtOAc); IR(KBr) 2361, 1653, 1635 1458 cm^{-1}; ^1H

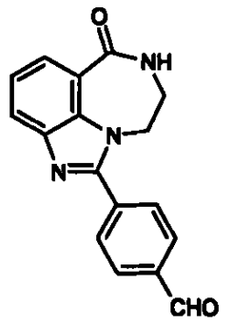
NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3$ 335.1270 (M^+), encontrado 335.1278. Analizado ($C_{19}H_{17}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 56: 1-(4-Dietoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



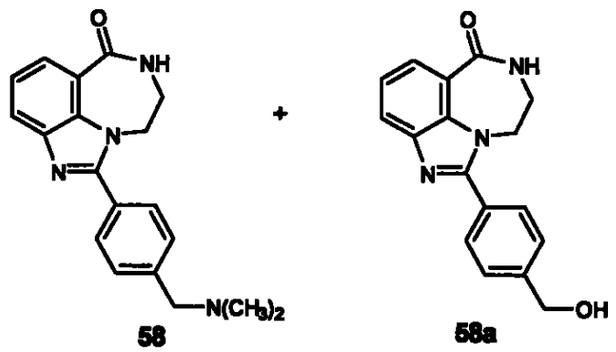
El producto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de tereftaldehído-mono-dietil acetal para producir 1.19 g (77%) de un sólido blanco: mp = 213-215°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1660, 1605, 1481, 1307, 1055 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.18 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 3.48-3.63 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.85-7.92 (m, 4H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_3O_3$ 365.1739 (M^+), encontrado 365.1749. Analizado ($C_{21}H_{23}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 57: 4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído



1-(3-Dietoximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (0.79 g, 2.18 mmol) fue disuelto en EtOH (22 mL) y agua (22 mL). El ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL) fue agregado y la reacción fue reflujada por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiental y el EtOH fue removido *in vacuo*. El residuo fue diluido con $NaHCO_3$ saturado y los sólidos resultantes fueron filtrados y lavados con agua, luego secados bajo vacío durante la noche para producir 0.47 g (74%) de un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.09-8.10 (m, 4H), 8.46-8.50 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

Ejemplo 58: 1-(4-Dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

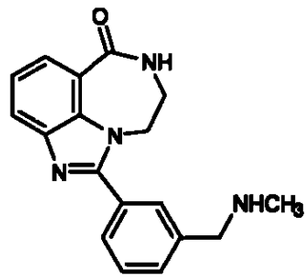


58 58a

Utilizando el procedimiento detallado en el Ejemplo 32, 0.37 g (71%) de 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (**58**) fueron preparados partiendo de 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 227-230°C; R_f = 0.16 (7% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1663, 1603, 1478, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.81-7.90 (m, 4H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{20}N_4O$ 320.1637 (M^+), encontrado 320.1639. Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O$) C, H, N.

Como fue descrito en el Ejemplo 32, 0.33 g (19%) de 1-(4-hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (**58a**) fueron aislados en forma de un producto secundario en la preparación de 1-(4-dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona en forma de un sólido blanco: mp = 262-264°C; R_f = 0.32 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1470, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52–3.53 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.33-5.37 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293.1164 (M^+), encontrado 293.1153. Analizado ($C_{17}H_{15}N_3O_2$) C, H, N.

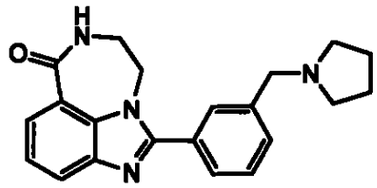
Ejemplo 59: 1-(3-Metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, 0.12 g (23%) de 1-(3-metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-benzaldehído y metilamina en forma de un sólido amorfo blanco: mp = 110°C (dec); R_f

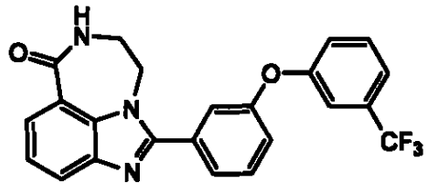
= 0.08 (10% amoníaco metanólico /$CHCl_3$); IR(KBr) 1655, 1464, 1381, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 3H), 8.46 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4O$ 305.1402 $(M-H)^+$, encontrado 305.1416. Analizado ($C_{18}H_{18}N_4O$•0.75 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 60: 1-(3-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



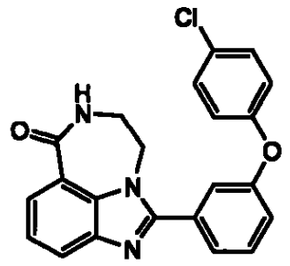
Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, 0.46 g (78%) de 1-(3-pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído y pirrolidina en forma de un sólido amorfo blancuzco: mp = 92°C (dec); R_f = 0.21 (10% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR(KBr) 1659, 1464, 1379, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.69-1.71 (m, 4H), 2.47-2.50 (m, 4H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.42-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{21}N_4O$ 345.1715 $(M-H)^+$, encontrado 345.1719. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_4O$•0.2 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 61: 1-[3-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



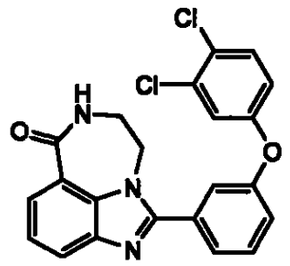
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-[3-(trifluorometil)fenoxil]benzaldehído para producir 0.089 g (48%) de un sólido blanco: mp = 121-122°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR(KBr) 1661, 1580, 1445, 1327, 1126 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_2F_3$ 424.1273 (M+H), encontrado 424.1277. Analizado. ($C_{23}H_{16}N_3O_2F_3$•1.0 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 62: 1-[3-(4-Clorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



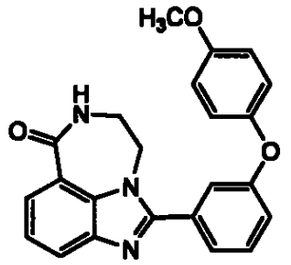
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(4-clorofenoxi)benzaldehído, produciendo 0.114 g (66%) de un sólido blanco: mp = 211-212°C; R_f = 0.16 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1578, 1483, 1462, 1233 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{16}N_3O_2Cl$ 389.0931 (M^+), encontrado 389.0948. Analizado. ($C_{22}H_{16}N_3O_2Cl$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 63: 1-[3-(3,4-Diclorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



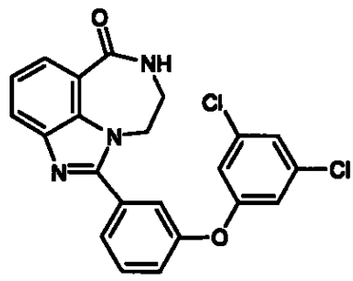
El compuesto titular fue preparado de manera análoga a la del Ejemplo 55 partiendo de 3-(3,4-diclorofenoxi)benzaldehído produciendo 0.084 g (45%) de un sólido amorfo blanco: mp = 252-254°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1657, 1578, 1468, 1263 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), encontrado 423.0538. Analizado. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$•0.3 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 64: 1-[3-(4-Metoxifenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



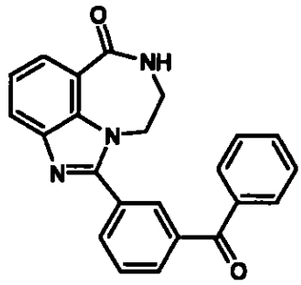
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(4-metoxifenoxi)benzaldehído produciendo 0.13 g (84%) de un sólido blanco: mp = 196-198°C; R_f = 0.21 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1660, 1505, 1462, 1215 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.43-4.46 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_3$ 385.1341 (M^+), encontrado 385.1442. Analizado. ($C_{23}H_{19}N_3O_3 \cdot 0.4\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 65: 1-[3-(3,5-Diclorofenoxi)-fenilo]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



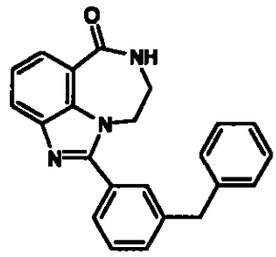
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-(3,5-diclorofenoxi)benzaldehído produciendo 0.14 g (86%) de un sólido blanco: mp = 258-259°C (dec); R_f = 0.13 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1663, 1576, 1431, 1250 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.18 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.58-7.74 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2$ 423.0541 (M^+), encontrado 423.0549. Analizado. ($C_{22}H_{15}N_3O_2Cl_2 \cdot 0.2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 66: 1-(3-Benzoilfenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



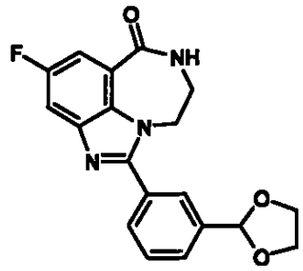
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 2 partiendo de 3-cloruro de benzoilbenzoilo (Ito et al., *J. Org. Chem.* (1985), 50:2893). El tiempo de reacción fue de 72 horas a temperatura ambiental, utilizándose CH_2Cl_2 como solvente de la preparación produciendo 0.12 g (65%) de un sólido blanco: mp = 237-238°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1659, 1464, 1312 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.55 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69-7.94 (m, 7H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.46 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_2$ 367.1321 (M^+), encontrado 367.1306. Analizado. ($C_{23}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 67: 1-(3-Benzilfenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



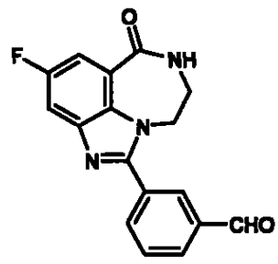
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 2 partiendo de 3-cloruro de benzilbenzoilo (Norris and Ware, *J. Amer. Chem. Soc.* (1939), 61:1418). El tiempo de reacción fue de 72 horas a temperatura ambiental, utilizando CH_2Cl_2 como solvente de la preparación para producir 0.13 g (68%) de sólido blanco: mp = 205-208 °C; R_f = 0.18 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1655, 1464, 1381, 1310 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50-3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.43-4.44 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_3O$ 353.1528 (M^+), encontrado 353.1527. Analizado. ($C_{23}H_{19}N_3O$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 68: 1-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



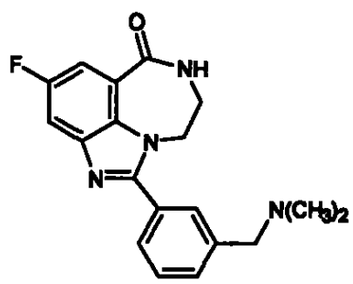
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio l (Ejemplo 18) en lugar del intermedio g produciendo 0.60 g (54%) de un sólido blanco: mp = 262-264°C (dec); R_f = 0.11 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1667, 1487, 1460, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 4H), 4.45-4.46 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_3O_3F$ 353.1176 (M^+), encontrado 353.1183. Analizado. ($C_{19}H_{16}N_3O_3F$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 69: 3-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído



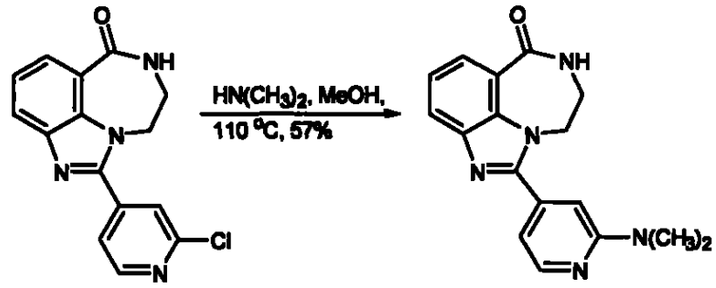
Utilizando el procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo 31, 0.43 g (89%) de 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído fueron producidos en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56–3.58 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.64 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 10.14 (s, 1H).

Ejemplo 70: 1-(3-Dimetilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



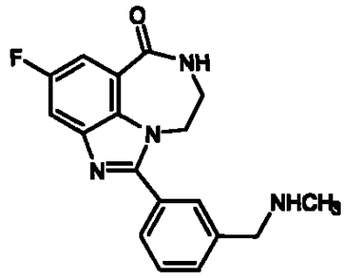
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista detallado en el Ejemplo 32, 0.067 g (31%) de 1-(3-dimetillaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 215-217°C (dec); R_f = 0.11 (7% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR (KBr) 1663, 1485, 1383 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.61 (t, 1H, J = 5.7 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{18}N_4OF$ 337.1465(M-H), encontrado 337.1464. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_4OF$•0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 71: 1-(2-Dimetilamino-piridina-4-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



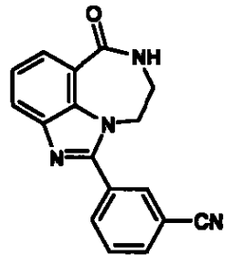
El producto del Ejemplo 15 (0.087 g, 0.29 mmol) fue suspendido en EtOH (4 mL) dentro de un recipiente de reacción sellado que contiene un removedor magnético. Fue agregada la dimetilamina (2M/MeOH, 4.37 mL, 8.75 mmol) y el recipiente fue sellado, agitado y calentado a 110° C por 6 horas. Fue agregada una cantidad adicional de solución de dimetilamina (2 mL), y la reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El solvente fue sacado mediante extracción *in vacuo*, y el producto fue purificado mediante cromatografía en columna (0-5% MeOH/EtOAc) para producir 0.051 g (57%) de un sólido blanco: mp = 266-268°C; R_f = 0.16 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1611, 1510 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.53 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 1.0, 7.7 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.47 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{17}H_{17}N_5O$ 307.1433 (M^+), encontrado 307.1431. Analizado. ($C_{17}H_{17}N_5O$) C, H, N.

Ejemplo 72: 1-(3-Metilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



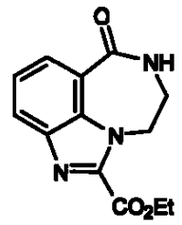
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.037 g (18%) de 1-(3-metilaminometil-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de metilamina (2M/MeOH) y 3-(4-fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 196-198°C; R_f = 0.03 (7% amoníaco metalónico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1487, 1466, 1134 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.62 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4OF$ 323.1308 (M^+), encontrado 323.1305. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_4OF \cdot 0.3\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 73: 3-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzonitrilo



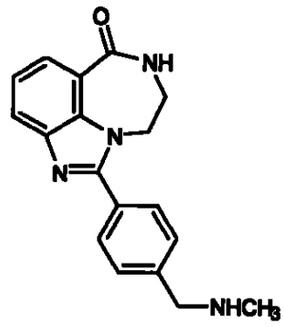
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 3-cianobenzaldehído produciendo 0.143 g (30%) de un sólido blanco: mp = 283-284°C (dec); R_f = 0.13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 2233, 1659, 1462 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.66-7.83 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{12}N_4O$ 288.1011 (M^+), encontrado 288.1002. Analizado. ($C_{17}H_{12}N_4O$•0.5H_2O) C, H, N.

Ejemplo 74: 6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-ácido carboxílico éster etílico



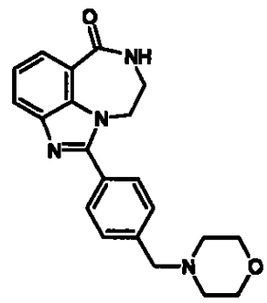
El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de glioxilato de etilo(50% en tolueno) produciendo 0.086 g (28%) de un sólido blancuzco: mp = 237-239°C (dec); R_f = 0.20 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1719, 1663, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.35-3.36 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 259.0957 (M^+), encontrado 259.0965. Analizado. ($C_{13}H_{13}N_3O_3$•0.1 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 75: 1-(4-Metilaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



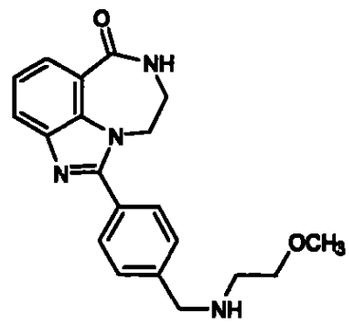
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.44 g (53%) de 1-(4-metilaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de metilamina (2M/MeOH) y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de sólido blanco: mp = 169-172°C; R_f = 0.08 (10% amoníaco metanólico/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1480, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{18}N_4O$ 306.1480 (M^+), encontrado 306.1486. Analizado. ($C_{18}H_{18}N_4O$•0.5 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 76: 1-(4-Morfolina-4-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.097 g (38%) de 1-(4-morfolina-4-ilmetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona fueron preparados partiendo de morfolina y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 285-286°C (dec); R_f = 0.11 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1653, 1483, 1113 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.40-2.41 (m, 4H), 3.15-3.17 (m, 2H), 3.26-3.61 (m, 6H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 362.1743 (M^+), encontrado 362.1737. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

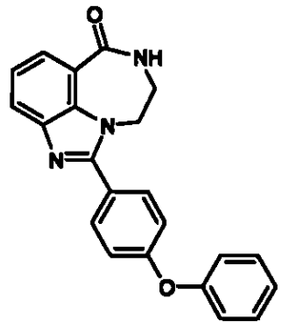
Ejemplo 77: 1-(4-[(2-Metoxietilamino)metilo]-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 32, 0.091 g (38%) del compuesto titular fueron preparados partiendo de 2-

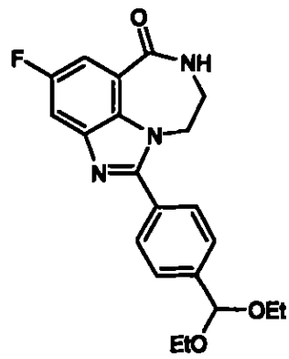
metoxietilamino y 4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído en forma de un sólido blanco: mp = 154-157°C; R_f = 0.11 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1659, 1483, 1088 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.67 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.42 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2$ 350.1743 (M^+), encontrado 350.1756. Analizado. ($C_{20}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 78: 1-(4-Fenoxifenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 55 partiendo de 4-fenoxibenzaldehído produciendo 0.13 g (67%) de un sólido blanco: mp = 259-264°C; IR (KBr) 1664, 1591, 1480 1236 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.53-3.54 (m, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 4H), 8.43-8.46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_2$ 355.1321 (M^+), encontrado 355.1321. Analizado. ($C_{22}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

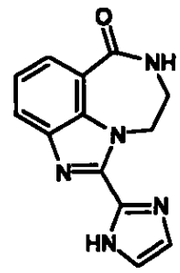
Ejemplo 79: 1-(4-Dietoximetilo-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado de la manera detallada para el Ejemplo 55 partiendo de tereftalaldehído-mono-dietilo acetal e intermedio l (Ejemplo 18) en lugar del intermedio g produciendo 1.61 g (79%) de un sólido blanco: mp = 219-221°C; R_f = 0.39 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1667, 1611, 1464 1107 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz), 3.48-3.65 (m, 6H), 4.45-4.47 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.61 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz). HRMS

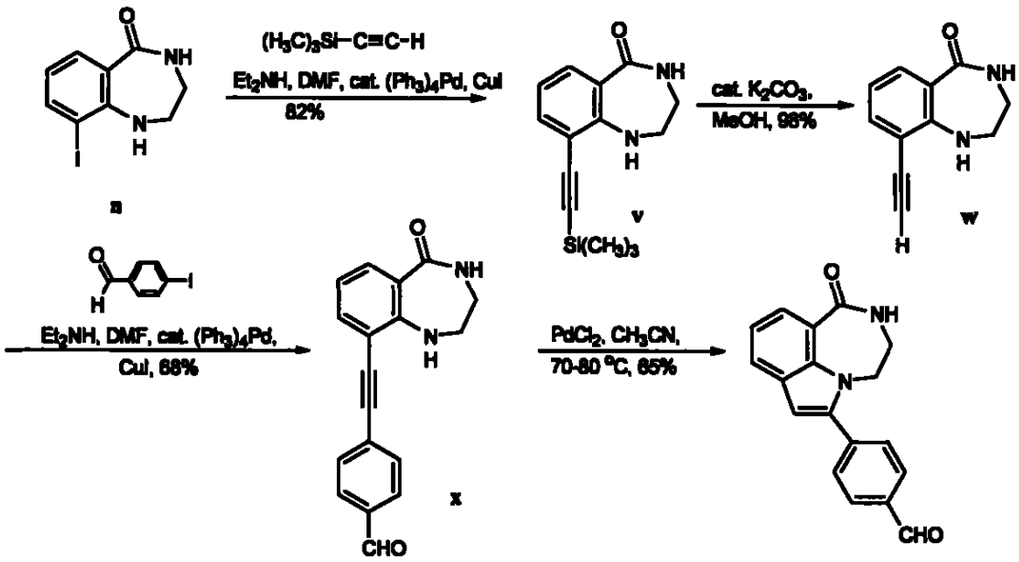
calculado para $C_{21}H_{22}N_3O_3$ 383.1645 (M^+), encontrado 383.1640. Analizado. ($C_{21}H_{22}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 80: 1-(1*H*-Imidazol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo del intermedio g e imidazol-2-carboxaldehído produciendo 0.047 g (33%) de un sólido blanco: mp = 227-228°C (dec); R_f=0.13(5%MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1645, 1611, 1497, 1402 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.36-3.38 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.42-8.45 (m, 1H), 13.34 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_5O$ 253.0964 (M^+), encontrado 253.0957. Analizado. ($C_{13}H_{11}N_5O$•0.25 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 81: 4-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído



(a) Intermedio v–9-(Trimetilsililetinilo)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona: Una mezcla del intermedio n (Ejemplo 34) (1.0 g, 3.47 mmol), (trimetilsililo)acetileno (5.0 mL, 34.7 mmol), tetrakistrifenilfosfina de paladio(0) (0.04 g, 34.7 μmol), CuI (0.013 g, 69.4 μmol) en dietilamina (10 mL), y DMF (10 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue recogido en H_2O, y luego fue extraído varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhídro y concentradas. La mezcla en crudo fue purificada mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.733 g (82%) de un sólido marrón: mp 180-182°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.25 (s, 9H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 5.90 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 258 (M^+).

(b) Intermedio w-9-Etinilo -1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Una mezcla del intermedio v (0.712 g, 2.76 mmol) y K_2CO_3 (0.038 g, 0.276 mmol) en MeOH (35 mL) fue agitada a temperatura ambiental por 2.5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue recogido en H_2O, y fue extraído varias veces con EtOAc.Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de anhídro $MgSO_4$ y se concentraron para producir 0.50 g (98%) de un sólido marrón el cuál fue utilizado en el siguiente paso sin necesidad de una purificación adicional: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.15-3.23 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.10 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 186 (M^+).

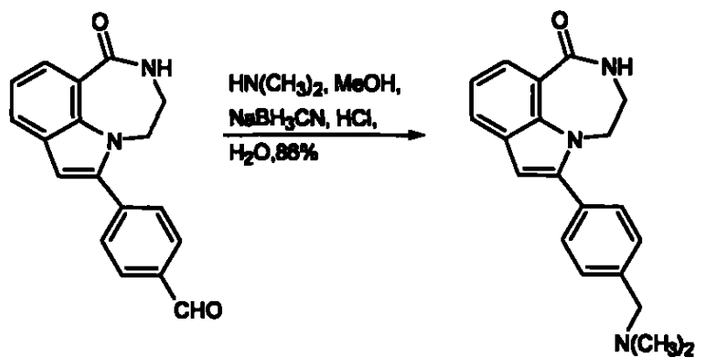
(c) Intermedio x-4-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-iletinilo)-benzaldehído:

Utilizando el procedimiento indicado para la preparación del intermedio o, el intermedio w y 4-yodo-benzaldehído fueron utilizados para la sintetización del intermedio x en un rendimiento de un 68% en forma de sólido amarillo brillante: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 6.0 Hz). LRMS 290 (M^+).

(d) Compuesto Titular:

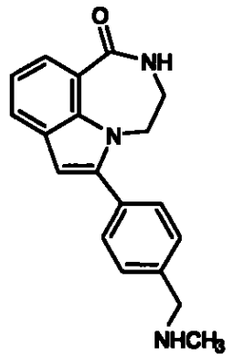
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 6-fenilo-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado del intermedio x en un rendimiento de un 65% en forma de un sólido amarillo brillante: mp 228-230°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.46-3.49 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81-7.88 (m, 4H), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.08 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

Ejemplo 82: 6-(4-Dimetilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



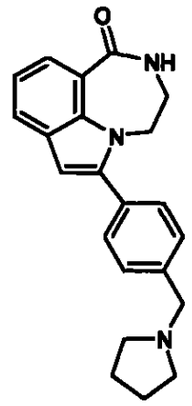
2M Dimetilamina en metanol (8.2 mL, 16.34 mmol) fue agregada a una suspensión de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído (0.55 g, 1.90 mmol) en MeOH (110 mL) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo hasta que la suspensión llegó a solución. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiental y lentamente se le fue agregando una solución de $NaCNBH_3$ (0.131 g, 2.09 mmol) y $ZnCl_2$ (0.143 g, 1.05 mmol) en MeOH (55 mL). El pH de la mezcla de reacción fue ajustado de 3 a 4 mediante el uso de 2M HCl-metanol. La mezcla de reacción se dejo agitando a temperatura ambiental por 2.5 horas. Una vez terminada la reacción, HCl concentrado (pH 1) fue agregado, y el solvente separado *in vacuo*. El residuo fue disuelto con H_2O, y llevado a nivel básico (pH 12-14) con un 50% de NaOH acuoso y luego extraído varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas fueron secadas en presencia de anhídro $MgSO_4$ y luego fueron concentradas. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía en columna eluyendola con un gradiente de 0-7% MeOH en $CHCl_3$ seguido por 3-8% MeOH / NH_3 en $CHCl_3$ para producir 0.52 g (86%) de un sólido amarillo pálido: mp 140-142 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 10 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 10 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 5 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), encontrado 319.1678. Analizado. ($C_{20}H_{21}N_3O$-0.3 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 83: 6-(4-Metilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



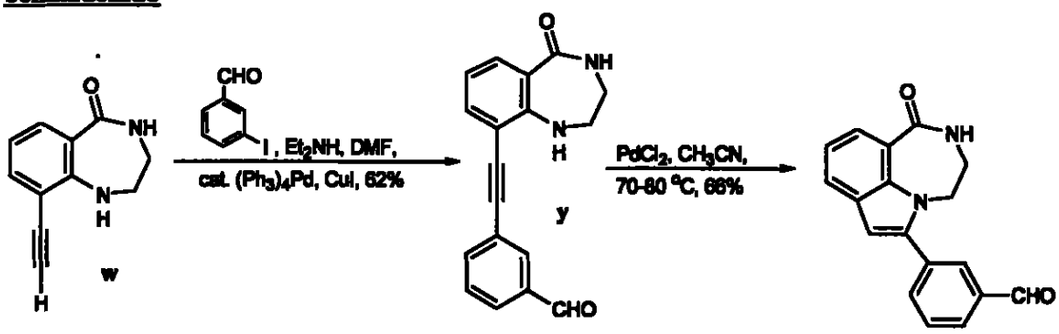
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado partiendo de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y metilamina en un rendimiento de un 71% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 178-180°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), encontrado 305.1536. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_3O$-0.1H_2O) C, H, N.

Ejemplo 84: 6-(4-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6, 7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y pirrolidinae en un rendimiento de un 76% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para 345.1841 (M^+), encontrado 345.1835. Analizado. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 85: 3-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído



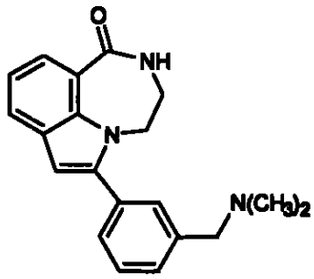
(a) Intermedio y – 3-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-iletinilo)-benzaldehído:

Utilizando el procedimiento descrito para la preparación del intermedio o, el intermedio w, 9-etinilo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona, y 3-yodo-benzaldehído fueron utilizados para la sintetización del intermedio y en un rendimiento de un 62% un sólido amarillo: mp 176-178°C; ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3.30-3.33 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 6.63 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). LRMS 291 (M^++ H).

(b) Compuesto titular:

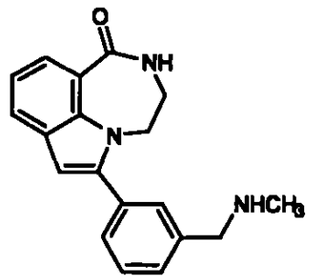
Utilizando el procedimiento descrito para la preparación de 6-fenilo-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-ona (Ejemplo 33), el compuesto titular fue sintetizado a partir del intermedio y, logrando en un rendimiento de un 66% un sólido amarillo pálido: mp 192-194°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.49-3.51 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.11 (s, 1H). LRMS 290 (M^+).

Ejemplo 86: 6-(3-Dimetilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



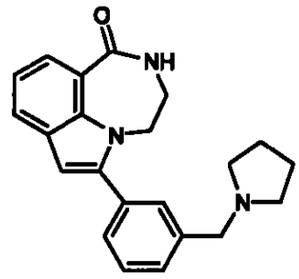
Utilizando el procedimiento de aminación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroe-[1,4] diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y dimetilamina en un rendimiento de un 87% en forma de un sólido blanco: mp 98-100°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 6H), 3.47 (br s, 4H), 4.30-4.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_3O$ 319.1685 (M^+), encontrado 319.1682. Analizado. ($C_{20}H_{21}N_3O$·0.25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 87: 6-(3-Metilaminometilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



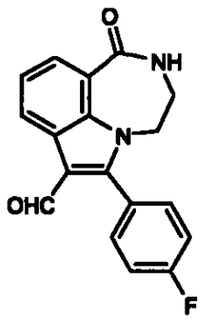
Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y metilamina en un rendimiento de un 94% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 128-130°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 8.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O$ 305.3828 (M^+), encontrado 305.1520. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_3O$·0.6 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 88: 6-(3-Pirrolidina-1-ilmetilo-fenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



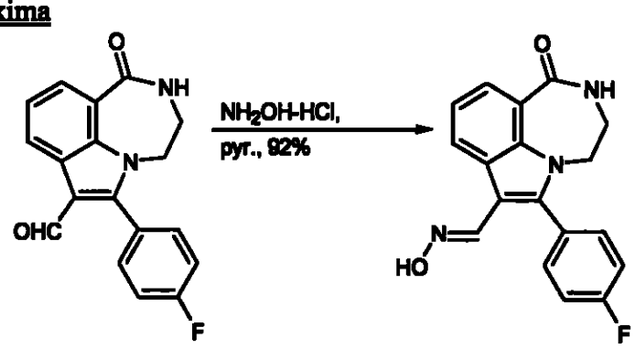
Utilizando el procedimiento de animación reduccionista descrito en el Ejemplo 82, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7-1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído y pirrolidinae en un rendimiento de un 92% en forma de un sólido amarillo pálido: mp 158-160°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.71 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 3.49 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{23}N_3O$ 345.1841 (M^+), encontrado 345.1848. Analizado. ($C_{22}H_{23}N_3O$·0.4 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 89: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído



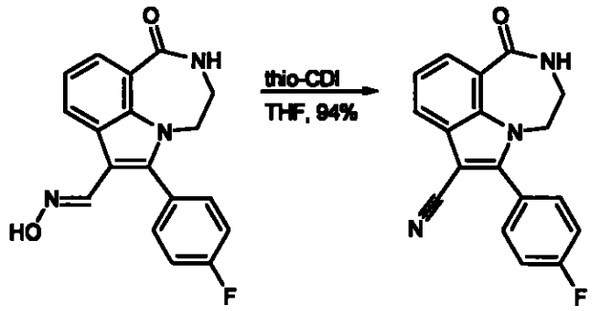
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, el compuesto titular fue sintetizado a partir de 6-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona en forma de un sólido blanco en un rendimiento de un 94%: mp 268-270 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52-3.54 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 9.64 (s, 1H). LRMS 309 (M^+ + H).

Ejemplo 90: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído oxima



A una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino [6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído (56.0 mg, 0.813 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó hidroxilamina clorhidrato (0.10 g, 0.325 mmol) y fue agitada a temperatura ambiental por 20 horas. Al cabo del consumo del aldehído, tal como se indica en el TLC, el solvente se sacó mediante extracción *in vacuo*. El residuo fue recogido en 2N HCl y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en presencia de $MgSO_4$ y se concentraron para así producir 97 mg (92%) de un sólido amarillo pálido: mp 277-279°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.50 (br s, 2H), 4.12-4.14 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.43 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 10.80 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), encontrado 323.1066.

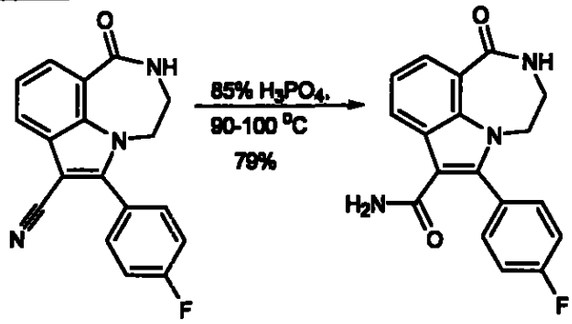
Ejemplo 91: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrilo



Thiocarbonyldiimidazole (0.415 g, 2.33 mmol) fue agregado a una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-carbaldehído oxima (0.301 g, 0.932 mmol) en THF (70 mL) a temperatura ambiental y fue agitado por 4 horas. Al cabo del consumo de la oxima tal como lo indica el TLC, el solvente se sacó a través de extracción *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOAc, lavado con 10% de HCl y después con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fue concentrada para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con un gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ para producir 0.268 g (94%) de un sólido amarillo pálido: mp 248-250°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.52 (br s, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.77 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 6.0 Hz),

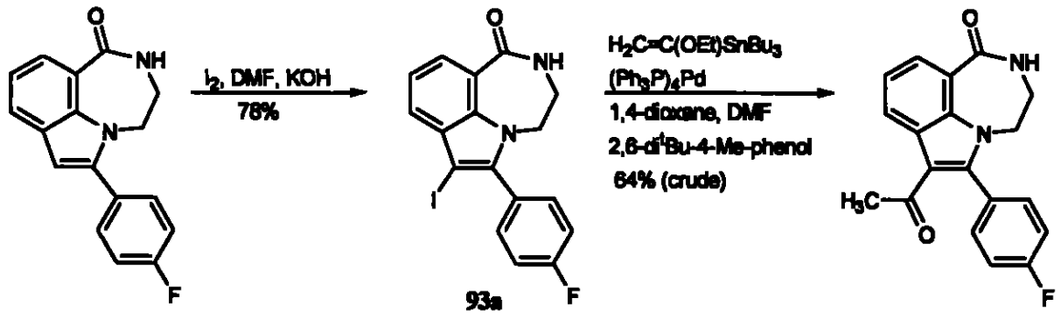
8.55 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{12}N_3OF$ 305.0964 (M^+), encontrado 305.0951. Analizado. ($C_{18}H_{12}N_3OF \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 92: 6-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole-7-ácido carboxílico amide



Una suspensión de 6-(4-fluoro-fenilo)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4] diazepino [6,7,1-*hi*]indole-7-carbonitrilo (Ejemplo 91) (0.05 g, 0.164 mmol) en 85% de H_3PO_4 (7 mL) fue calentada a 90-100° C por 22 h. Al cabo del consumo del material de inicio (tal como indica el TLC) la mezcla de reacción fue vaciada en H_2O y fue extraída varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fueron concentrados para producir un aceite rosado, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-5% MeOH en $CHCl_3$ produciendo 0.042 g (79%) de un sólido amarillo pálido: mp 287-289°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.47 (br s, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.28 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ 323.1070 (M^+), encontrado 323.1063. Analizado. ($C_{18}H_{14}N_3O_2F \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 93: 7-Acetilo- 6-(4-fluoro-fenilo)-3,4-dihidro-2H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi] indol-1-ona



(a) 6-(4-Fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona:

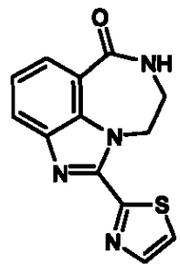
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, 6-(4-fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona fue sintetizado partiendo de 6-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 37), produciendo un sólido amarillo pálido en un rendimiento de un 78%: mp 283-285 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.48 (br s, 2H), 4.15-4.18 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.41 (t,

2H, J = 9.0 Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.41 (t ,1H, J = 6.0 Hz). LRMS 407 (M^+ + H).

(b) Compuesto titular:

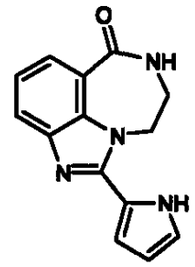
Una solución de 6-(4-fluoro-fenilo)-7-yodo-1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (0.10 g, 0.246 mmol), etoxivinilo tributiltin (0.11 mL, 0.320 mmol), tetrakistrifenilo fosfina de paladio (14.0 mg, 0.0123 mmol) y rastros de 2,6-di-t-butilo-4-metilo fenol en 1,4-dioxane (20 mL) y DMF (1 mL) fue calentada a 90-95 °C por 20 horas. Al cabo del consumo del material de inicio (tal como lo indica el TLC), el solvente fue evaporado hasta secarse. El residuo fue recogido en 1N HCl y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhídro y fueron concentradas para producir un aceite amarillo, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendose con una gradiente de 0-3% MeOH en $CHCl_3$ rindiendo 49.0 mg (64% crudo) de un sólido amarillo. Un 36.0 mg de éste sólido fue purificado aún más mediante el uso del preparativo HPLC. Se utilizó una fase de gradiente móvil comenzando con 90% de H_2O con 0.1% de TFA, 10% de CH_3CN con 0.1% de TFA hasta 2 min, luego llegando a 35% de H_2O con 0.1% de TFA, 65% de CH_3CN con 0.1% de TFA después de 22 minutos. Rt = 10.61 min. Las fracciones puras fueron recogidas y concentradas al vacío para producir 15 mg (26%) del producto puro: mp 275-276 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.45 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 6.0 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_2O_2F$ 322.1117 (M^+), encontrado 322.1131. Analizado HPLC R_t = 8.61 min.

Ejemplo 94: 1-(Thiazol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



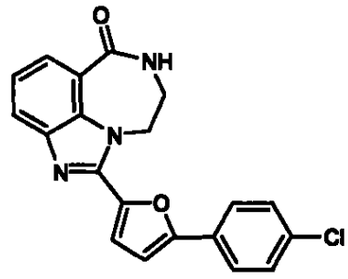
El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y 2-tiazolecarboxaldehído para producir 0.057 g (37%) de un sólido blanco: mp = 271-276 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1466, 1379 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.29-3.30 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_4OS$ 270.0575 (M^+), encontrado 270.0566. Analizado. ($C_{13}H_{10}N_4OS$) C, H, N.

Ejemplo 95: 1-(1*H*-Pirrol-2-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



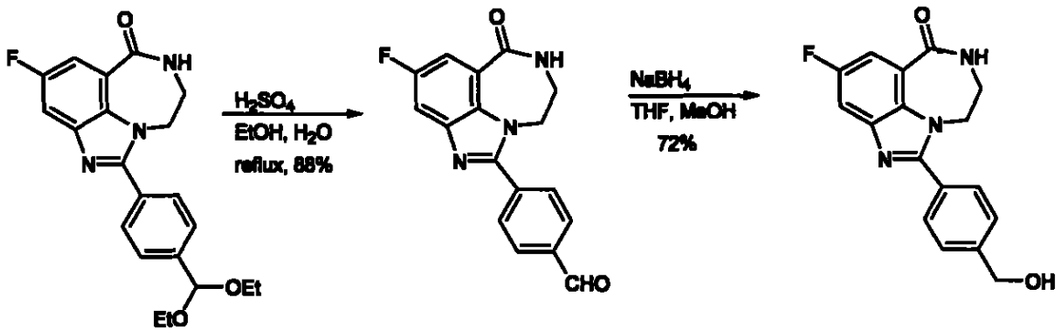
El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y pirrol-2-carboxaldehído para producir 0.061 g (40%) de un sólido ámbar: mp = 327-332°C (dec); R_f = 0.25 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1586, 1497, 1470 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.35-3.36 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 6.04-6.06 (m, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.20 (t, 1H, J = 5.6 Hz). HRMS calculado para $C_{14}H_{12}N_4O$ 252.1011 (M^+), encontrado 252.1008. Analizado. ($C_{14}H_{12}N_4O \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 96: 1-[5-(4-Clorofenilo)-furan-2-il]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 partiendo del intermedio g y 5-(4-clorofenilo)-2-furaldehído para producir 0.038 g (22%) de un sólido amarillo claro: mp = 341-344 °C; R_f = 0.31 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1651, 1487, 1381, 1090 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.64-3.66 (m, 2H), 4.70-4.71 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.47-8.51 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$ 363.0775 (M^+), encontrado 363.0789. Analizado. ($C_{20}H_{14}N_3O_2Cl \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 97: 4-Fluoro-1-(hidroximetilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona

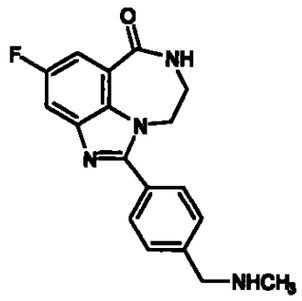


(a) 4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído (**97a**) fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 partiendo de 1-(4-dietoximetilo-fenilo)-4-fluoro-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona (Ejemplo 79) para producir 1.11 g (88%) de un sólido blanco, el cuál se utilizó en el paso siguiente sin necesidad de ser purificado aún más: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.55-3.56 (m, 2H), 4.50-4.51 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J = 2.6, 10.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 2.6, 8.9 Hz), 8.10 (s, 4H), 8.2-8.66 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).

(b) Compuesto titular:

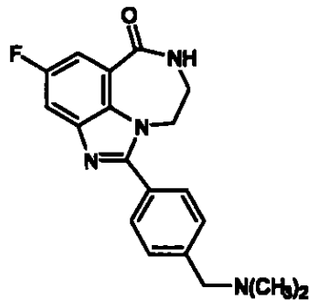
4-(4-Fluoro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azuleno-1-il)-benzaldehído (97a) (0.10 g, 0.33 mmol) fue suspendido en 1:1 THF/MeOH (2 mL). Bohidruro sódico (0.014 g, 0.36 mmol) fue agregado de acuerdo a la porción, y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora. Los solventes fueron removidos *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (0-2% MeOH/EtOAc) para producir 0.073 g (72%) de un sólido blanco: mp = 273-275°C; R_f = 0.18 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1319 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54-3.55 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.36 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 2.6, 10.6 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 9.0 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_3O_2F$ 311.1070 (M^+), encontrado 311.1058. Analizado. ($C_{17}H_{14}N_3O_2F$) C, H, N.

Ejemplo 98: 4-Fluoro-1-(4-metiloaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



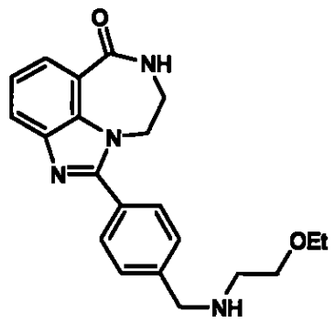
El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 partiendo de aldehído **97a** y metilamina (2M/MeOH) para producir 0.069 g (42%) de un sólido blanco: mp = 204-208°C (dec); R_f = 0.03 (7% amoníaco metanólico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1609, 1470, 1437 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.54-3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.45-4.46 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_4OF$ 324.1386 (M^+), encontrado 324.1378. Analizado. ($C_{18}H_{17}N_4OF \cdot 0.3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 99: 4-Fluoro-1-(4-dimetiloaminometilo-fenilo)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[cd]azuleno-6-ona



El compuesto titular fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 partiendo de aldehído **97a** y dimetilamina (2M/MeOH) para producir 0.10 g (60%) de un sólido blanco: mp = 240°C (dec); R_f = 0.08 (7% amoníaco metanólico/ $CHCl_3$); IR (KBr) 1669, 1607, 1487, 1458 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.20 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.54-3.55 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.59-8.63 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_4OF$ 338.1543 (M^+), encontrado 338.1558. Analizado. ($C_{19}H_{19}N_4OF \cdot 0.2H_2O$) C, H, N.

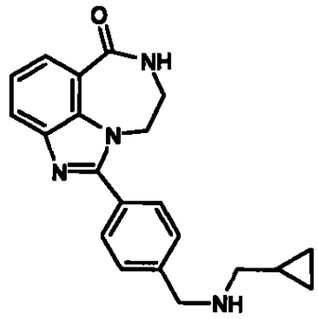
Ejemplo 100: 1-{4-[(2-Etoxietilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído del Ejemplo 57 y de la 2-etoxietilamina, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido amorfo

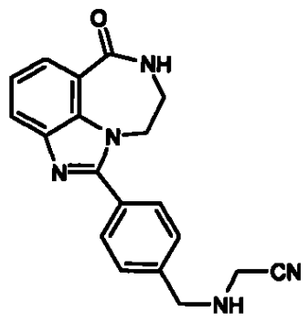
blanco (77 %): mp = 138-140 ^{0}C; R_f = 0,18 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1663, 1483, 1381, 1086 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 4H), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,43-8,47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_2$ 364,1899 (M+), encontrado 364,1906. Analizado ($C_{21}H_{24}N_4O_2$•0,2H_2O) C, H, N.

Ejemplo 101: 1-(4-Ciclopropilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



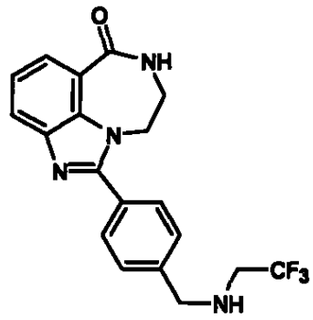
Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y de la ciclopropilamina, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido amorfo blanco (71 %): mp = 84 ^{0}C (dec); R_f = 0,18 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1481, 1381, 1308 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,25-0,30 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 1H), 3,52-3,52 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,45 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{20}N_4O$ 332,1637 (M+), encontrado 332,1644. Analizado ($C_{20}H_{20}N_4O$•0,4H_2O) C, H, N.

Ejemplo 102: [4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-bencilamino]-acetonitrilo



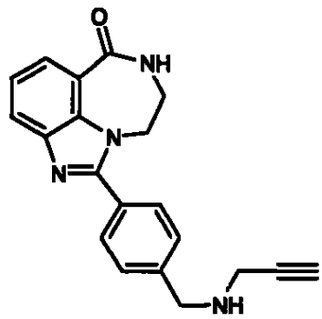
Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y del aminoacetonitrilo, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido blanco (25 %): mp = 198-202 ^{0}C (dec); R_f = 0,16 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1626, 1483, 1464, 1379 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,37-3,39 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81-7,91 (m, 4H), 8,43-8,47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_5O$ 331,1433 (M+), encontrado 331,1442. Analizado ($C_{19}H_{17}N_5O$•0,25H_2O) C, H, N.

Ejemplo 103: 1-{4-[(2,2,2-Trifluoro-etilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



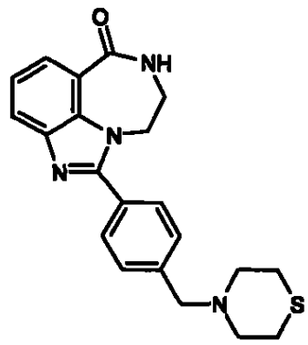
Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y de la 2,2,2-trifluoroetilamina, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido blanco cristalino (62 %): mp = 221-223 ^{0}C; R_f = 0,08 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1481, 1310, 1271 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,04-3,08 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,81-7,91 (m, 4H), 8,43-8,47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_4OF_3$ 374,1354 (M+), encontrado 374,1342. Analizado ($C_{19}H_{17}N_4OF_3$) C, H, N.

Ejemplo 104: 1-(4-Prop-2-inilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



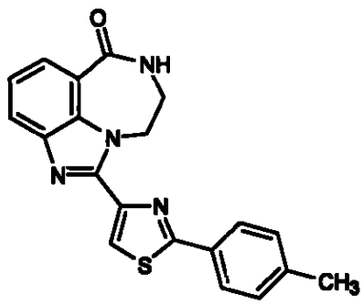
Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y de la propargilamina, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido blanco amorfo (60 %): mp = 126 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1651, 1481, 1464 cm^{-1}; ^{1}H NMR (acetona-d_6) δ 2,69-2,71 (m, 1H), 3,42 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,77-3,78 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,57-4,60 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58-7,60 (m, 3H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H, J = 7,7, 1,0 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_4O$ 330,1481 (M+), encontrado 330,1472. Analizado ($C_{20}H_{18}N_4O \cdot 0,7H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 105: 1-(4-Tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y de la tiomorfolina, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido blancuzco (79 %): mp = 266 ^{0}C (dec); R_f = 0,18 (5% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1601, 1483, 1381 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,62-2,66 (m, 8H), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,45-4,47 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,81-7,90 (m, 4H), 8,43-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4OS$ 378,1514 (M+), encontrado 378,1521. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4OS \cdot 0,25H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 106: 1-(2-p-Tolil-tiazol-4-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



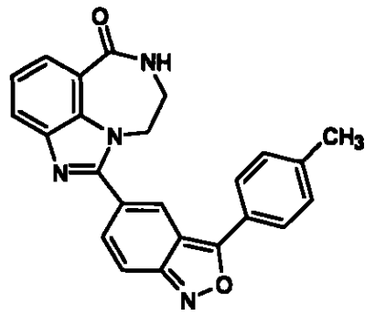
(a) 2-p-Tolil-tiazol-4-cloruro de carbonoil:

Este compuesto fue preparado de la manera generalmente detallada para el 3-fenoxibenzoil cloruro en el Ejemplo 6, partiendo del 2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico para producir 1,0 g (cant.) de un sólido marrón claro el cual fue utilizado sin purificación adicional: mp = 92-95^{0}C; IR (KBr) 1765, 1470, 1007 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,42 (s, 3H), 7,28 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,89 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,41 (s, 1H).

(b) El compuesto titular:

El compuesto fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 4, utilizando el 2-p-tolil-tiazol-4-cloruro de carbonoil y el CH_2Cl_2 como solventes de la preparación para producir 0,055g (27%) de un sólido blanco: mp = 308-313 ^{0}C; R_f = 0,5 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1653, 1487, 1464 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,39 (s, 3H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,65-3,66 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,46-8,48 (m, 1H), 8,50 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{16}N_4OS$ 360,1045 (M+), encontrado 360,1037. Analizado ($C_{20}H_{16}N_4OS$•0,5H_2O) C, H, N.

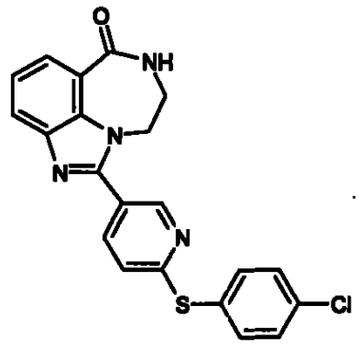
Ejemplo 107: 1-(3-*p*-Tolil-benzo[*c*]isoxazol-5-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo de la diamina g (Ejemplo 2) y del 3-(4-metilfenil)-2,1-bencisoxasol-5-carbaldehído, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19; sólido amarillo (18%): mp = 297-301 ^{0}C (dec); R_f = 0,13 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1653, 1464, 1310 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,43 (s, 3H), 3,54-3,55 (m, 2H), 4,59-4,61 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,82-7,95 (m, 4H), 8,11 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,49-8,52 (m, 2H). HRMS calculado para

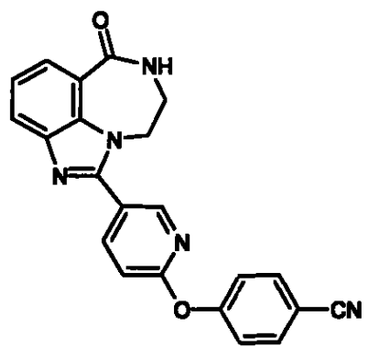
$C_{24}H_{18}N_4O_2$ 394,1430 (M+), encontrado 394,1446. Analizado ($C_{24}H_{18}N_4O_2 \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 108: 1-[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo de la diamina g (Ejemplo 2) y del 6-[(4-clorofenil)sulfanil]nicotinaldehído, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19; sólido amarillo (61 %): mp = 280-284 ^{0}C (dec); R_f = 0,21 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1669, 1586, 1387, 1013 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,50-3,51 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,12-8,16 (m, 1H), 8,45 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,85 (d, 1H, J = 1,7 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{15}N_4OSCl$ 406,0655 (M+), encontrado 406,0651. Analizado ($C_{21}H_{15}N_4OSCl \cdot 0,2H_2O$) C, H, N.

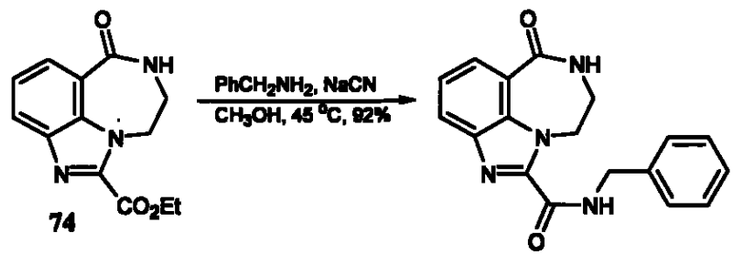
Ejemplo 109: 4-[5-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo



Este compuesto fue preparado partiendo de la diamina g (Ejemplo 2) y del 4-[(5-formil-2-piridinil)oxi]bencenecarbonoitrilo, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19; sólido blanco (95 %): mp = 281-288 ^{0}C (dec); R_f = 0,24 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 2228, 1669, 1603, 1258 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,54-3,55 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,95 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,38-8,41 (m, 1H), 8,46 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 12,0 Hz).

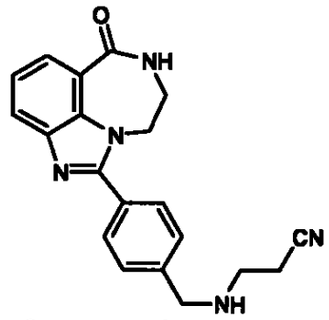
HRMS calculado para $C_{22}H_{15}N_5O_2$ 381,1226 (M+), encontrado 381,1211. Analizado ($C_{22}H_{15}N_5O_2 \cdot 1,2H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 110: 6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-ácido carboxílico bencilamida



El 6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-ácido carboxílico éster etílico (Ejemplo 74) (0,07g, 0,27 mmol) fue disuelto en 0,9mL de MeOH. Bencilamina (0,74 mL, 6,75 mmol) fue agregada a la reacción, seguida por un 0,0013g (10 mol%) de cianuro sódico. La reacción fue calentada a 45 ^{0}C por 3 horas. Los solventes fueron removidos in vacuo, y el producto bruto fue sometido a la cromatografía flash de gel sílice, (1% MeOH/EtOAc) para producir 0,08g (92%) de un sólido blanco cristalino: mp = 247-250 ^{0}C; R_f = 0,32 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1680, 1537, 1466, 758 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58-3,59 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 7,21-7,38 (m, 5H), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,94-8,01 (m, 2H), 8,43-8,47 (m, 1H), 9,62 (t, 1H, J = 6,5 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_4O_2$ 320,1273 (M+), encontrado 320,1276. Analizado ($C_{18}H_{16}N_4O_2 \cdot 0,2H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 111: 3-[4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-bencilamino]-propionitrilo



Este compuesto fue preparado partiendo del aldehído en el Ejemplo 57 y del 3-aminopropionitrilo, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32; sólido blanco (48%): mp = 208-214 ^{0}C; R_f = 0,05 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1661, 1601, 1485, 1312 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,61-2,65 (m, 2H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,52-3,52 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,45-4,47 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,43-8,47 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{19}N_5O$ 345,1590 (M+), encontrado 345,1586. Analizado ($C_{20}H_{19}N_5O \cdot 1,6H_2O$) C, H, N.

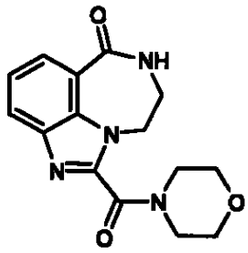
Ejemplo 112: 1-Trifluorometil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



g

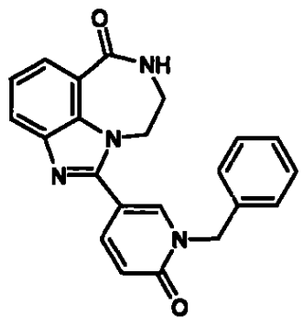
El producto fue preparado intermedio g y de anhídrido trifluoroacético, utilizando CH_2Cl_2 como el solvente de preparación para producir 0,26g (18%) de un sólido blanco: mp = 277-281 ^{0}C (dec); R_f = 0,18 (75% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1671, 1609, 1474, 1123 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,66-3,71 (m, 2H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,53 (t, 1H, J = 5,5 Hz). HRMS calculado para $C_{11}H_8N_3OF_3$ 255,0619 (M+), encontrado 255,0610. Analizado ($C_{11}H_8N_3OF_3 \cdot 0,1H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 113: 1-(Morfolina-4-carbonoil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento del Ejemplo 110, utilizando como solventes de reacción la morfolina y el EtOH, para producir 0,056g (33%) de un sólido blancuzco: mp = 271-274 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1657, 1462, 1219, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58-3,62 (m, 2H), 3,69-3,70 (m, 6H), 5,74-5,75 (m, 2H), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,43-8,45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{15}H_{16}N_4O_3$ 300,1222 (M+), encontrado 300,1230. Analizado ($C_{15}H_{16}N_4O_3 \cdot 0,4H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 114: 1-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



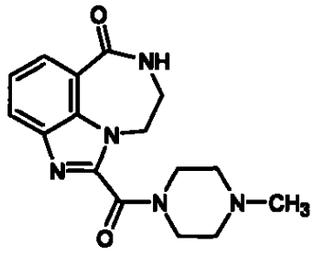
(a) 1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-cloruro de carbonoil

Este cloruro de ácido fue preparado como descrito en el Ejemplo 106, partiendo del 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-3-ácido piridinacarboxílico en un rendimiento cuantitativo. El sólido blanco fue utilizado sin purificación adicional: IR(KBr) 1750, 1671, 1223 cm^{-1}.

(b) El compuesto titular :

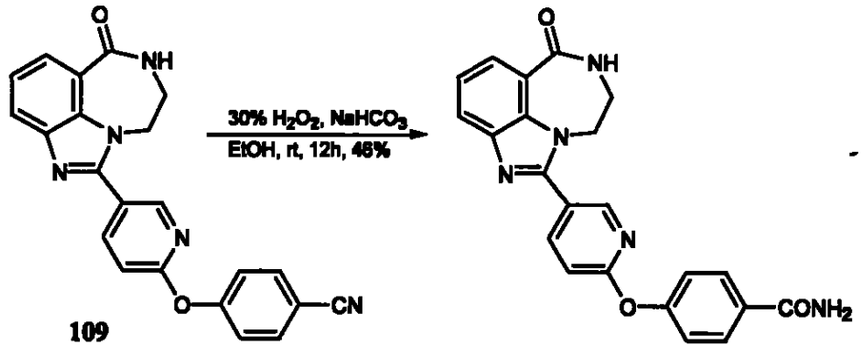
El compuesto fue preparado de la manera detallada en el Ejemplo 4, partiendo del intermedio g y del 1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-cloruro de carbonoil (tiempo de reacción = 72 h), utilizando CH_2Cl_2 como el solvente de preparación; sólido marrón claro (36 %): mp = 265-269 ^{0}C (dec); R_f = 0,34 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1671, 1618, 1508, 1142 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,52-3,53 (m, 2H), 4,43-4,44 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,29-7,40 (m, 6H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H). HRMS calculado para $C_{22}H_{18}N_4O_2$ 370,1430 (M+), encontrado 370,1430. Analizado ($C_{22}H_{18}N_4O_2 \cdot 0,4H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 115: 1-(4-Metil-piperazina-1-carbonoil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento del Ejemplo 110, utilizando el 1-metil-piperazina y el EtOH como solventes de reacción para producir 0,09g (47%) de un sólido blanco: mp = 311-316 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1682, 1638, 1508, 1225 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 6H), 4,35-4,45 (m, 2H), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,91-7,98 (m, 2H), 8,41-8,45 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{16}H_{19}N_5O_2$ 313,1539 (M+), encontrado 313,1522. Analizado ($C_{16}H_{19}N_5O_2 \cdot 0,3H_2O$) C, H, N.

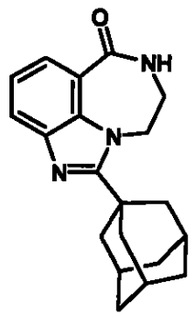
Ejemplo 116: 4-[5-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-piridin-2-iloxi]-benzamida



109

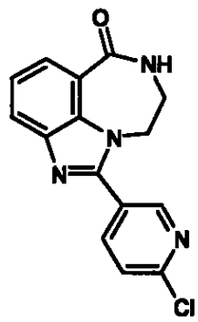
El 4-[5-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo (Ejemplo **109**) (0,10g, 0,26 mmol) fue disuelto en EtOH (0,26mL). Un 30% de H_2O_2 (0,16mL) fue agregado, seguido a continuación por 3N $NaHCO_3$ (0,52mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiental durante una noche. Los solventes fueron después removidos bajo presión reducida, y los sólidos restantes fueron lavados con agua para producir 0,042g (46%) de un sólido blanco: mp = 244-248 ^{0}C (dec); R_f = 0,39 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1684, 1593, 1462, 1260 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,55-3,56 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,86-7,99 (m, 5H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}N_5O_3$ 399,1331 (M+), encontrado 399,1312. Analizado ($C_{22}H_{17}N_5O_3 \cdot 1,0H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 117: 1-Triciclo[3.3.1.1]dec-1-il-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



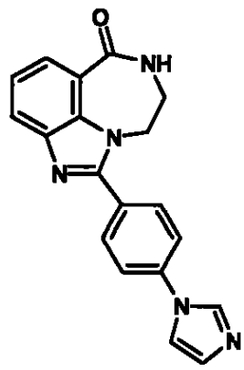
El producto fue preparado según el procedimiento de la diamina g y del 1-adamantano-carbaldehído[1], calentando la mezcla de reacción a 135 ^{0}C durante una noche para producir 0,12g (62%) de un sólido blanco: mp = 304-306 ^{0}C; R_f = 0,21 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 2906, 1656, 1491, 1462, 1308 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,72-1,95 (m, 6H), 2,07-2,14 (m, 3H), 2,26-2,27 (m, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 4,80-4,87 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,75-7,83 (m, 2H), 8,34-8,38 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_3O$ 321,1841 (M+), encontrado 321,1842. Analizado ($C_{20}H_{23}N_3O$) C, H, N.

Ejemplo 118: 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



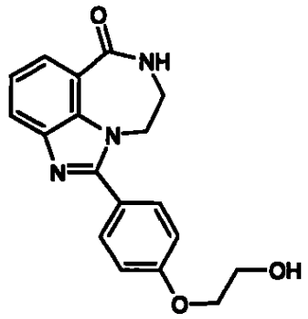
El producto deseado fue preparado partiendo del intermedio g y del 6-cloro-nicotinoil cloruro clorhidrato, tal como se describe en el Ejemplo 6, para producir 0,31g (32%) de un sólido blancuzco: mp = >280 ^{0}C (dec); R_f = 0,24 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1650, 1466, 1399 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,53-3,54 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,46-8,50 (m, 1H), 8,89 (d, 1H, J = 2,2 Hz). HRMS calculado para $C_{15}H_{11}N_4OCl$ 298,0621 (M+), encontrado 298,0609. Analizado ($C_{15}H_{11}N_4OCl$•0,1H_2O) C, H, N.

Ejemplo 119: 1-(4-Imidazol-1-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



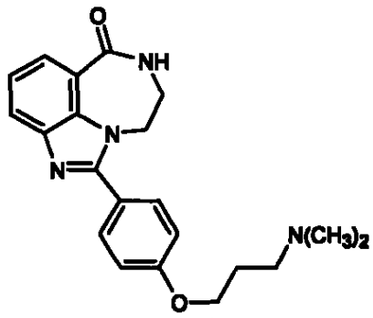
Este compuesto fue preparado partiendo de la diamina g (Ejemplo 2) y del 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19; sólido blancuzco (85 %): mp = >300 ^{0}C (dec); R_f = 0,11 (7% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1640, 1487, 1382, 1271 1061 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,54-3,55 (m, 2H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 5H), 8,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,43 (s, 1H), 8,47 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_5O$ 329,1277 (M+), encontrado 329,1265. Analizado ($C_{19}H_{15}N_5O$•0,3H_2O) C, H, N.

Ejemplo 120: 1-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



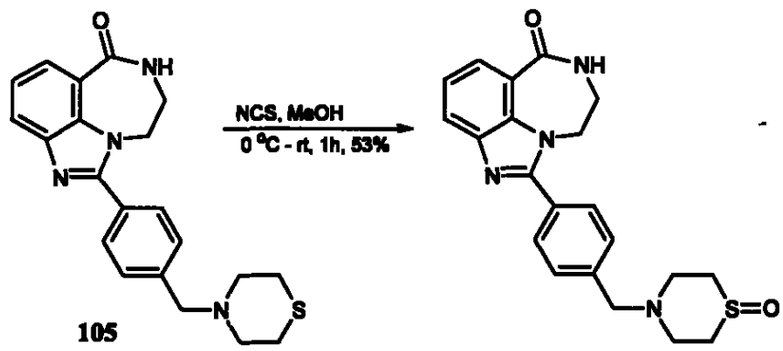
El compuesto fue preparado partiendo de la diamina g y del 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído, como descrito en el Ejemplo 19, a excepción de que al sacarse el solvente durante la preparación, el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2/H_2O. La capa acuosa fue separada y al quedarse inactivo, el producto se cristalizó. Los sólidos fueron filtrados y lavados con agua y después secados para producir 0,89g (60%) de un sólido fibroso amarillo: mp = 253-254 ^{0}C (dec); R_f = 0,01 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1666, 1481, 1310, 1256 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,52-3,53 (m, 2H), 3,75-3,76 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,13 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78-7,87 (m, 4H), 8,40 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_3O_3$ 323,1270 (M+), encontrado 323,1268. Analizado ($C_{18}H_{17}N_3O_3$•2,0H_2O) C, H, N.

Ejemplo 121: 1-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El compuesto fue preparado partiendo de la diamina g y del 4-[3- (¿) dimetilamino)propoxi]benzaldehído, como descrito en el Ejemplo 19, utilizando $CHCl_3$ como el solvente de preparación. Un sólido amorfo blanco (49 %): mp = 177-178 ^{0}C; R_f = 0,13 (7% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1650, 1483, 1380, 1254 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,84-1,93 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,38-2,43 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,42-4,45 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,82-7,87 (m, 2H), 8,38-8,42 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_2$ 364,1899 (M+), encontrado 364,1890. Analizado ($C_{21}H_{24}N_4O_2$•0,1H_2O) C, H, N.

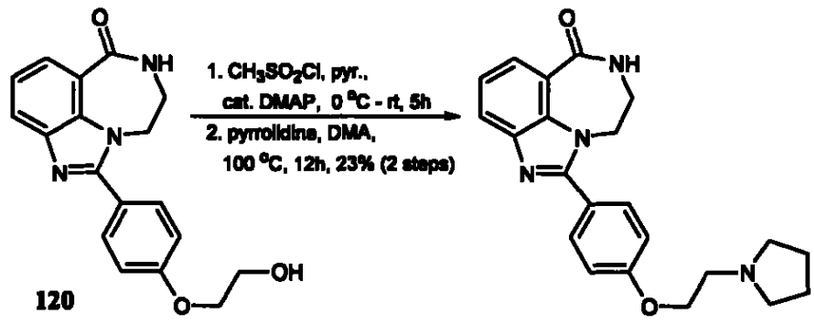
Ejemplo 122: 1-[4-(Oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



105

El 1-(4-Tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo **105**) (0,058g, 0,15 mmol) fue suspendido en MeOH (3 mL) y enfriado hasta llegar a 0 °C. N-Clorosuccinimida (0,021g, 0,15 mmol) fue agregada, y la reacción fue agitada por 1 hora a 0 °C antes de ser lentamente calentada hasta llegar a temperatura ambiental. El solvente fue removido in vacuo, y el producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice fluyéndolo con 3-10% de MeOH/$CHCl_3$ para producir 0,031g (53%) de un sólido blancuzco: mp = 247 °C (dec); R_f = 0,18 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1658, 1481, 1380, 1022 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,66-2,80 (m, 4H), 2,86-2,93 (m, 4H), 3,53-3,54 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,45-4,48 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,82-7,90 (m, 4H), 8,40 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ 394,1463 (M+), encontrado 394,1463. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O_2S \cdot 1{,}25H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 123: 1-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

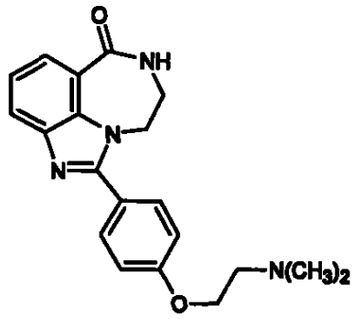


120

El 1-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo **120**) (0,51g, 1,59 mmol) fue disuelto en piridina (16 mL) y enfriado hasta llegar 0 °C. Cloruro de metanesulfonilo (0,15 mL, 1,91 mmol) fue agregado por gotas seguido por 0,01g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiental y agitada por 5 horas. El solvente fue removido in vacuo. El residuo fue disuelto en $CHCl_3$/agua, y la capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada para producir 0,25g del mesilato bruto. Una porción del A mesilato (0,11g, 0,28 mmol) fue disuelta en dimetilacetamida (3 mL). Fue agregada la pirrolidina (0,07 mL, 0,83 mmol)y la reacción fue calentada durante una noche a 100 °C. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue sometido a la

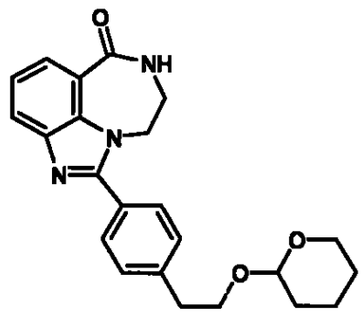
cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 0-5% de MeOH/$CHCl_3$, y después con un 5% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para obtener 0,073g (24% de1-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona; Ejemplo 120) en forma de un sólido amorfo marrón claro: mp = 172-175 ^{0}C; R_f = 0,18 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1627, 1600, 1480, 1252 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6)-δ 1,75-1,71 (m, 4H), 2,53-2,54 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,43-4,45 (m, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78-7,87 (m, 4H), 8,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_2$ 376,1899 (M+), encontrado 376,1913. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 124: 1-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



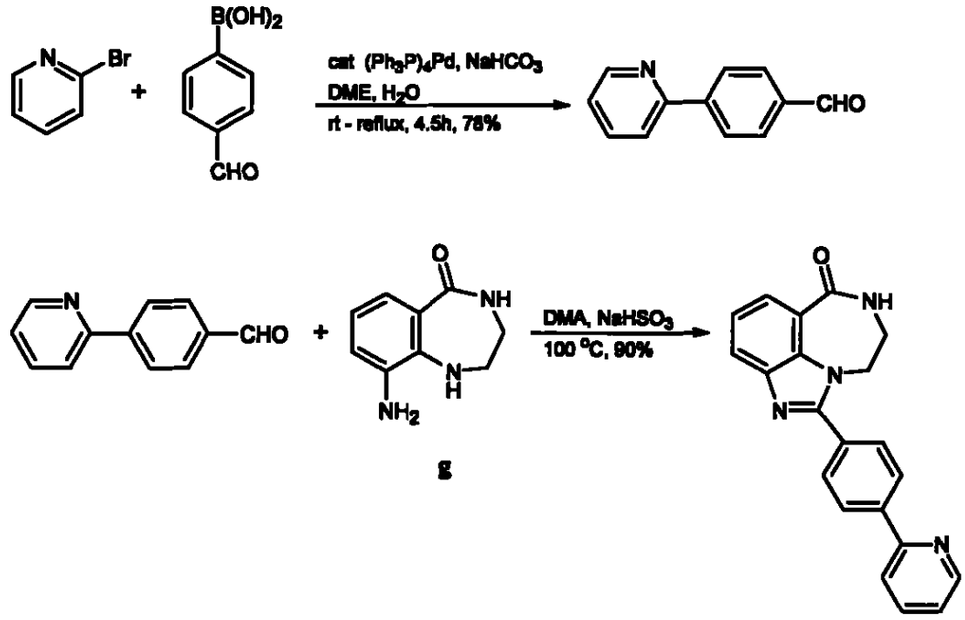
Utilizando el procedimiento para la preparación del 1-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 123), el mesilato (0,103g, 0,26 mmol) fue tratado con dimetilamina (2M de la solución en MeOH, 1,03 mL, 2,05 mmol) en dimetilacetamida (3 mL) y calentado durante la noche a 100 ^{0}C.El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue sometido a la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 0-5% de MeOH/$CHCl_3$, y después con un 5% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para obtener 0,051g (18% de 1-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona; Ejemplo 120) en forma de un sólido amorfo blanco: mp = 184-186 ^{0}C; R_f = 0,26 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1627, 1479, 1251, 1180 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,23 (s, 6H), 2,67 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,43-4,44 (m, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78-7,87 (m, 4H), 8,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2$ 350,1743 (M+), encontrado 350,1756. Analizado ($C_{20}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

Ejemplo 125: 1-{4-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado partiendo de la diamina g y del 4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-benzaldehído [Ackerley, et al., *J. Med. Chem.* 38, 1608 (1995)] como descrito en el Ejemplo 19 para producir 0,95g (76%) de un sólido blanco: mp = 189-190 ^{0}C; R_f = 0,11 (90% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1627, 1482, 1379, 1028 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,42-1,52 (m, 4H), 1,57-1,71 (m, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,39-8,43 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_3$ 391,1896 (M+), encontrado 391,1902. Analizado ($C_{23}H_{25}N_3O_3$) C, H, N.

Ejemplo 126: 1-(4-Piridin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



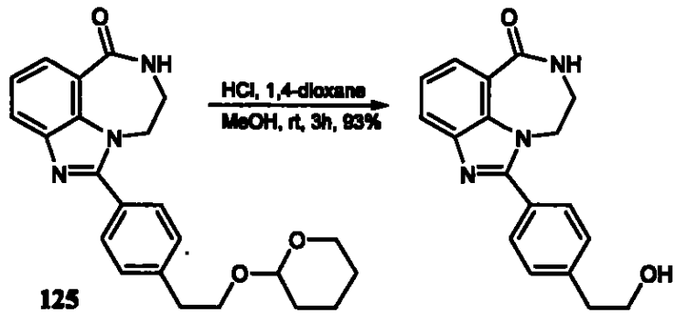
(a) El 4-Piridin-2-il-benzaldehído [Bold, et al., *J. Med. Chem.* 41, 3387(1998)]: 2-Bromopiridina (0,50g, 3,16 mmol) fue disuelto en DME (26 mL). El paladio(0) de Tetrakis (trifenilfosfina) (0,11g, 0,09 mmol) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 10 minutos. 4-Ácido formilboronico (0,55g, 3,54 mmol) fue

agregado a la reacción , seguido por una solución de 0,80g de $NaHCO_3$ en13 mL de agua. La reacción se reflujó por 4,5 horas. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue disuelto en EtOAc/H_2O. La capa orgánica fue separada y lavada con agua y salmuera, y después secada ($MgSO_4$). El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 5-10% EtOAc/hexanos para producir 0,45g (78%) de un sólido blanco cuyos datos de NMR concordaron con el material escrito: mp = 50-52^{0}C.

(b) El compuesto titular :

El producto fue preparado siguiendo los procedimientos de la diamina g y del 4-piridin-2-il-benzaldehído de la manera detallada en el Ejemplo 19 para producir 0,61g (90%) de un sólido blancuzco: mp = 277-279 ^{0}C; R_f = 0,32 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1647, 1466, 1431, 1302 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,56-3,57 (m, 2H), 4,52-4,54 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,87-7,97 (m, 3H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,44 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 3,9 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O$ 340,1324 (M+), encontrado 340,1323. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O$•0,5H_2O) C, H, N.

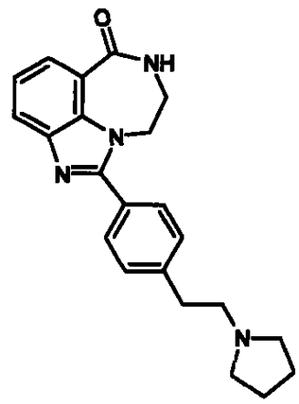
Ejemplo 127: 1-[4-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



125

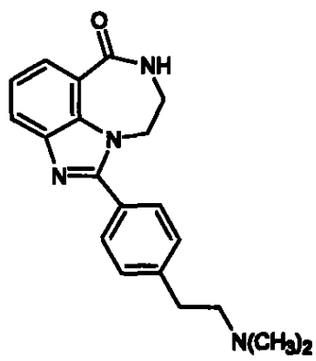
El 1-{4-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 125) (0,81g, 2,07 mmol) fue disuelto en MeOH (21 mL). 4M HCl/dioxano (0,57 mL, 2,27 mmol) fue agregado, y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 3 horas. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue sometido a la cromatografía de gel sílice eluyéndolo con un 3% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir 0,59g (93%) de un sólido blanco: mp = 263-265 ^{0}C; R_f = 0,08 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1655, 1602, 1482, 1382 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,82 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,64-3,71 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,39-8,43 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}N_3O_2$ 307,1321 (M+), encontrado 307,1331. Analizado ($C_{18}H_{17}N_3O_2$•0,4H_2O) C, H, N.

Ejemplo 128: 1-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento utilizado para el 1-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 123), partiendo del 1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 127) y de la pirrolidina, calentándolo durante una noche a los 85 ^{0}C para producir 0,13g (49%) de un sólido amarillo: mp >201 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1627, 1481, 1461, 1379 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,70-1,75 (m, 4H), 2,49-2,55 (m, 4H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{25}N_4O$ 361,2028 (M+H), encontrado 361,2037. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O$) C, H, N.

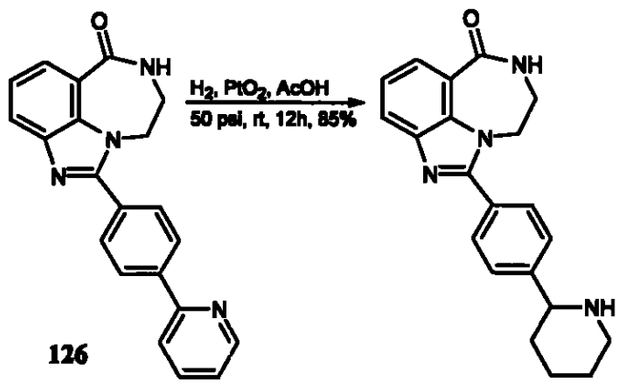
Ejemplo 129: 1-[4-(2-Dimetilamino-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento utilizado para el 1-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 123), partiendo del 1-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 127) y de la dimetilamina de metanol, calentándolo durante una noche a los 85 ^{0}C para producir un rendimiento de un 26% (2 pasos) de un sólido amarillo: mp >98 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1653, 1479. 1381, 1307 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 6H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,39-8,43 (m, 1H).

HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_4O$ 335,1872 (M+H), encontrado 335,1865. Analizado ($C_{20}H_{22}N_4O$) C, H, N.

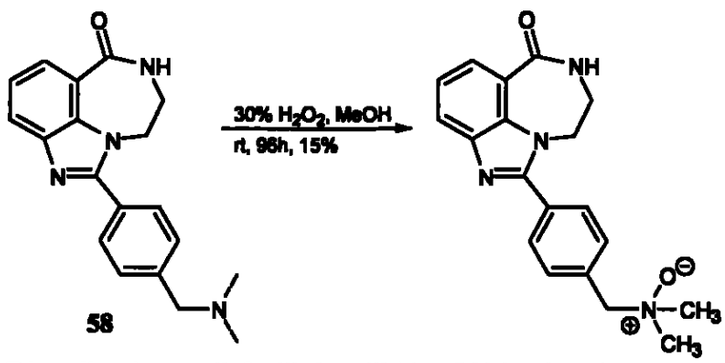
Ejemplo 130: 1-(4-Piperidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



126

El 1-(4-Piridin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo **126**) (1,26g, 3,72 mmol) fue disuelto en ácido acético (60 mL). Óxido de platino (0,065g) fue agregado. El matraz fue evacuado, puesto bajo una atmósfera de hidrogeno a 50 psi y batido durante una noche en un aparato Parr. El catalizador fue filtrado y el solvente fue removido. El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice, eluyéndolo con 1-9% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir un 1,45g (85%) de un sólido blanco: mp = 263-265 ^{0}C; R_f = 0,08 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1662, 1472, 1381, 840 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34-1,60 (m, 4H), 1,74-1,81 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 1H), 4,44-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,39-8,43 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{21}N_4O$ 345,1715 (M-H), encontrado 345,1719. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 131: 1-[4-(Dimetilamino-*N*-óxido)metil-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

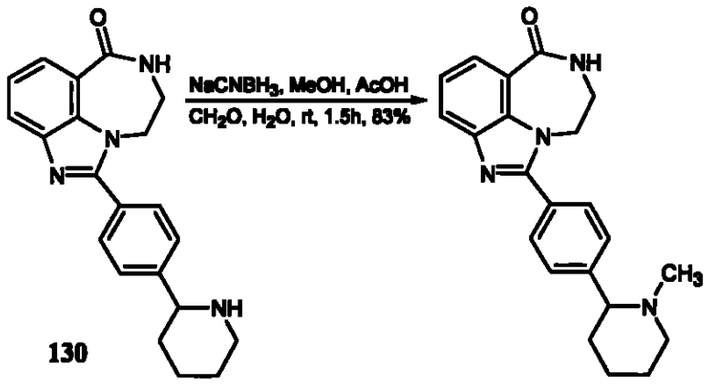


58

El 1-(4-Dimetilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo **58**) (0,19g, 0,60 mmol), fue disuelto en MeOH (10 mL). Peróxido de

hidrogeno (30% solución en agua) fue agregado, y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 4 días. Los solventes se sacaron in vacuo para producir 0,2 g del producto bruto. Un 0,05 g del producto bruto fue purificado mediante el preparativo de HPLC utilizando una columna de MetaSil AQ (10μ C18 120A 250 X 21,2mm), eluyéndolo con una fase móvil de gradiente comenzando con un 95% de agua/acetonitrilo por 4 minutos, y luego alcanzando un 40% de agua/acetonitrilo después de 12 minutos, y finalmente un 5% de agua/acetonitrilo después de 15 minutos hasta los 20 minutos del período de duración (R_t = 12,27 minutos, tasa de flujo = 15 mL/min.) para producir 0,03g (15%) de un sólido higroscópico: IR (KBr) 1645, 1463, 1382, 1308 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 6H), 3,53-3,54 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,47-4,49 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,86-7,92 (m, 4H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2$ 337,1664 (M+H), encontrado 337,1661. Analizado ($C_{19}H_{21}N_4O_2 \cdot 2,0H_2O$) C, H, N.

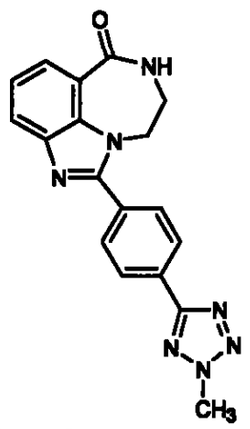
Ejemplo 132: 1-[4-(1-Metil-piperidin-2-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



130

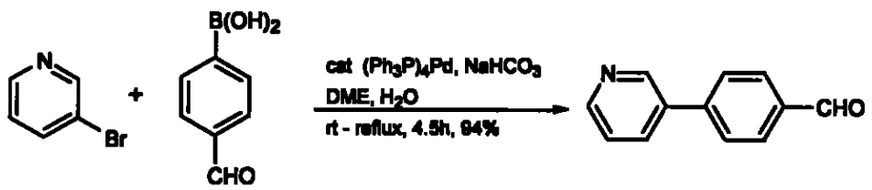
El 1-(4-Piperidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 130) (0,31g, 0,89 mmol) fue disuelto en MeOH (13 mL) y en ácido acético (0,21 mL, 3,57 mmol). $NaCNBH_3$ (0,056g, 0,89 mmol) fue agregado, seguido por una solución de un 37% de formaldehído en agua (0,09 mL) en 5 mL de MeOH. La reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1,5 horas. Los solventes fueron removidos in vacuo, y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2/$NaHCO_3$ saturado. Las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con salmuera y secadas ($MgSO_4$). El solvente fue removido para producir 0,25g (83%) de un sólido blanco: mp = >180 ^{0}C (dec); R_f = 0,21 (10% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1662, 1601, 1479, 1309 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,23-1,78 (m, 6H), 1,94 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,53-3,54 (m, 2H), 4,45-4,48 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,39-8,43 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_4O$ 360,1950 (M+), encontrado 360,1942. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O \cdot 0,75H_2O$) C, H, N.

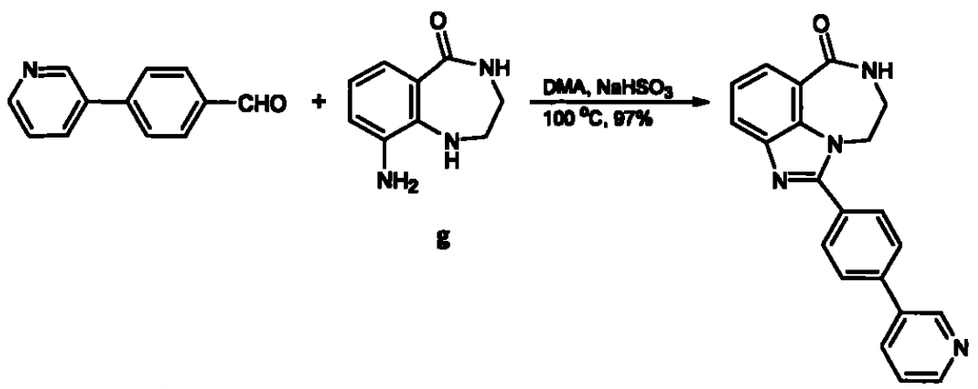
Ejemplo 133: 1-[4-(2-Metil-2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado partiendo de la diamina g y del 4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-benzaldehído [Bold, et al., *J. Med. Chem.* 41, 3387(1998)], utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 para producir un sólido marrón claro (50%): mp = 280 ^{0}C (dec); R_f = 0,29 (5% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1667, 1455, 1306 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,55-3,58 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,51-4,53 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,07 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_7O$ 345,1338 (M+), encontrado 345,1340. Analizado ($C_{18}H_{15}N_7O$•0,25H_2O) C, H, N.

Ejemplo 134: 1-(4-Piridin-3-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona





g

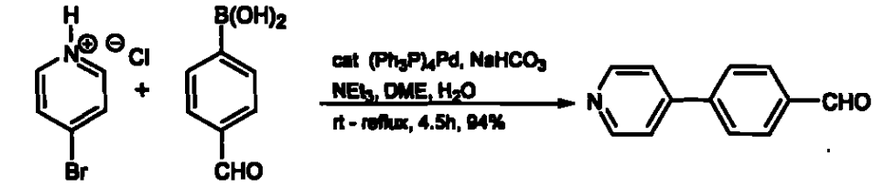
(a) 4-Piridin-3-il-benzaldehído

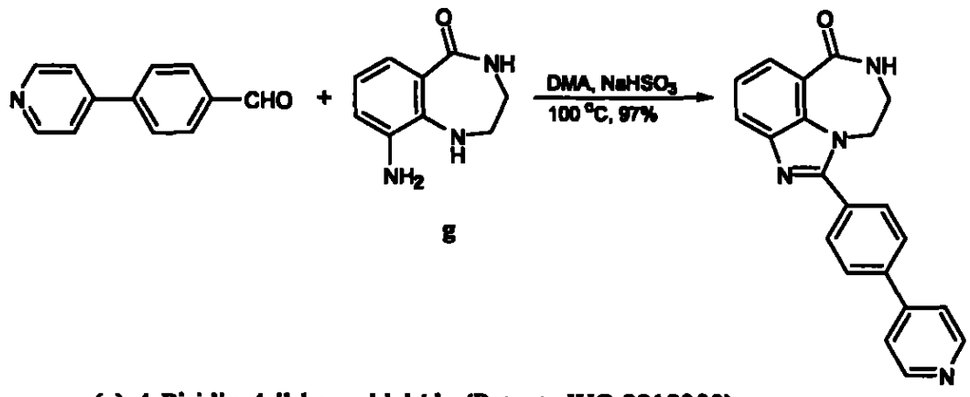
Este aldehído fue preparado utilizando el procedimiento para el 4-piridin-2-il-benzaldehído del Ejemplo 126, partiendo de 3-bromopiridina y de 4-ácido formilboronico para producir un sólido blanco cristalino (94%): mp = 53-55 ^{0}C; R_f = 0,08 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1700, 1605, 1219 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,55-7,60 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,08-8,12 (m, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H), 8,94-8,95 (m, 1H), 10,10 (s, 1H). LRMS 184 (M+H).

(b) El compuesto titular:

El producto fue preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 partiendo de la diamina g y del 4-piridin-3-il-benzaldehído para producir un sólido color crema (97%): mp = 284-286 ^{0}C; R_f = 0,16 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1656, 1468, 1399, 1306 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,55-3,58 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,87-8,02 (m, 6H), 8,17-8,21 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 1H), 8,62 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz), 9,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O$ 340,1324 (M+), encontrado 340,1313. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 135: 1-(4-Piridin-4-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona





g

(a) 4-Piridin-4-il-benzaldehído (Patente WO 9919300)

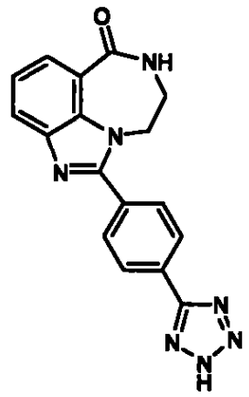
Este aldehído fue preparado utilizando el procedimiento para el 4-piridin-2-il-benzaldehído del Ejemplo 126, partiendo del 4-bromopiridina clorhidrato, la trietilamina y del 4-ácido formilboronico para producir un sólido cristalino amarillo (51%): mp = 90-91 ^{0}C; R_f = 0,08 (30% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1697, 1595, 1214, 1169, 801 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,77-8,78 (m, 2H), 10,11 (s, 1H). LRMS 184 (M+H).

(b) El compuesto titular :

El producto fue preparado según el procedimiento indicado en el Ejemplo 19, partiendo de la diamina g y del 4-piridin-4-il-benzaldehído para producir un sólido

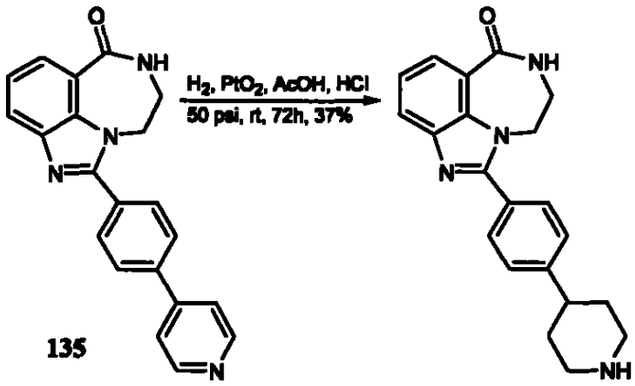
amarillo (55%): mp = 370-372 ^{0}C (dec); R_f = 0,13 (10% MeOH/EtOAc); IR (KBr) 1648, 1596, 1477, 1304 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,55-3,56 (m, 2H), 4,52-4,53 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,02 (s, 4H), 8,42-8,46 (m, 1H), 8,69 (d, 2H, J = 5,9 Hz). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O$ 340,1324 (M+), encontrado 340,1330. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 136: 1-[4-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, el producto fue preparado partiendo de la diamina g y del 4-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzaldehído [Bold, et al., *J. Med. Chem.* 41, 3387(1998)] para producir un sólido amarillo (46%). El material fue purificado aun más al disolverlo en un 10% de NaOH y al ajustar el pH a 2 con un 10% de HCl. El precipitado resultante fue recogido para producir un sólido blanco(19%): mp >290 ^{0}C (dec); R_f = 0,13 (10% MeOH/0,5% HOAc/$CHCl_3$); IR (KBr) 1656, 1482, 1311, 1076 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,55-3,56 (m, 2H), 4,52-4,53 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,88-7,96 (m, 2H), 8,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,47-8,51 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}N_7O$ 332,1260 (M+H), encontrado 332,1257. Analizado ($C_{17}H_{13}N_7O$•0,75H_2O) C, H, N.

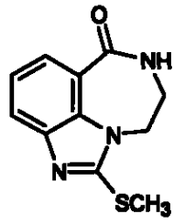
Ejemplo 137: 1-(4-Piperidin-4-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



135

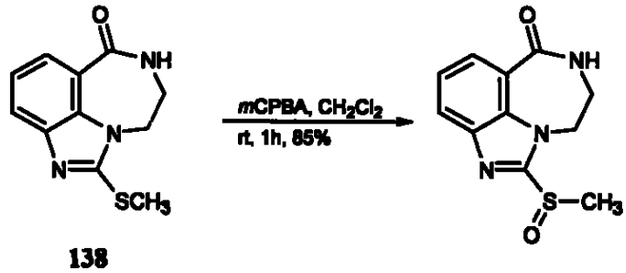
El 1-(4-Piridin-4-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 135) (0,24g, 0,71 mmol) fue disuelto en ácido acético (15 mL). Óxido de platino (0,015g) fue agregado seguido por 1 gota de HCl concentrado. El matraz fue evacuado y rellenado bajo una atmósfera de hidrogeno a 50 psi durante la noche en un aparato Parr. Unos 0,02 g adicionales de catalizador y 2 gotas más de HCl fueron agregadas, y la reacción fue regresada al aparato Parr durante la noche. Este proceso fue repetido durante un tiempo de reacción total de 3 días. El catalizador fue filtrado y el solvente fue removido. El producto bruto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 10 MeOH/$CHCl_3$. Después 10% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir 0,091g (37%) de un sólido blanco: mp > 192 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (10% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1653, 1601, 1479, 1382 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54-1,66 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 2H), 2,53-2,75 (m, 2H), 3,06-3,17 (m, 2H), 3,51-3,52 (m, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,81-7,90 (m, 2H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O$ 346,1794 (M+), encontrado 346,1778. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O$•0,5H_2O) C, H, N.

Ejemplo 138: 1-Metilsulfanil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento para el 1-bencilosulfanil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (Ejemplo 29), utilizando yodometano en lugar de bromuro de bencilo para producir un sólido blanco (65%): mp = 223-225 ^{0}C; R_f = 0,29 (3% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1659, 1468, 1355 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,73 (s, 3H), 3,56-3,61 (m, 2H), 4,17-4,18 (m, 2H), 7,25 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,35-8,38 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{11}H_{11}N_3OS$ 233,0623 (M+), encontrado 233,0613. Analizado ($C_{11}H_{11}N_3OS$•0,2H_2O) C, H, N.

Ejemplo 139: 1-Metanosulfinil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona

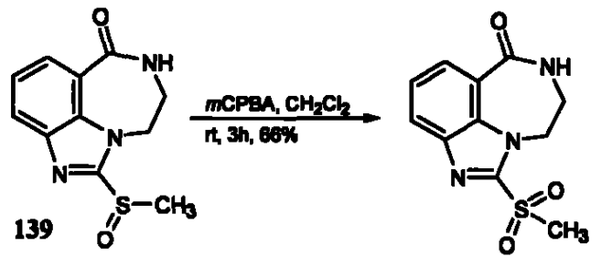


138

El 1-Metilsulfanil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 138) (0,29g, 1,25 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 (25 mL). *m*-CPBA (57-86%, 0,25g, 1 eq.asumiendo 86%) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1

hora. Un 0,02g adicionales de *m*-CPBA fueron agregados y agitados por 15 minutos más. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue sometido a la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 1-3% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir 0,26g (85%) de un sólido blanco: mp = 241-242 ^{0}C (dec); R_f = 0,24 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1645, 1596, 1467, 1358, 1081 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,17 (s, 3H), 3,65-3,66 (m, 2H), 4,55-4,85 (br, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,50 (t, 1H, J = 5,5 Hz). HRMS calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2S$ 249,0572 (M+), encontrado 249,0583. Analizado ($C_{11}H_{11}N_3O_2S$) C, H, N.

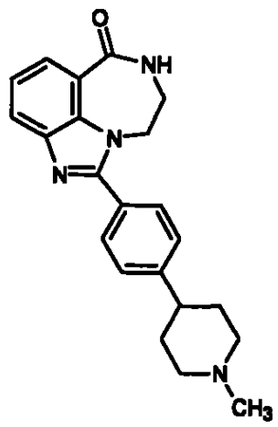
Ejemplo 140: 1-Metanesulfonil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



139

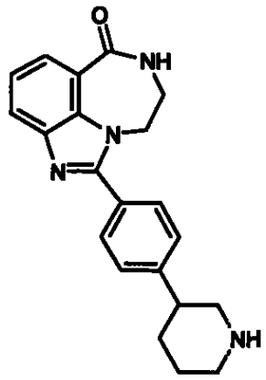
El 1-Metanosulfinil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 139) (0,05g, 0,20 mmol) fue disuelto parcialmente en CH_2Cl_2 (4 mL). *m*-CPBA (57-86%, 0,05g) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 3 horas. Un 0,015g adicional de mCPBA fue agregado, y la reacción fue agitada por una hora adicional. El solvente fue removido in vacuo, y el producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con un 2% de MeOH/$CHCl_3$ para producir 0,036g (66%) de un sólido blanco: mp >190 ^{0}C (dec); R_f = 0,34 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1658, 1474, 1372, 1317 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,61 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 2H), 4,60-4,90 (br, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,04-8,11 (m, 2H), 8,52-8,56 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ 265,0521 (M+), encontrado 265,0529. Analizado ($C_{11}H_{11}N_3O_3S$) C, H, N.

Ejemplo 141: 1-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



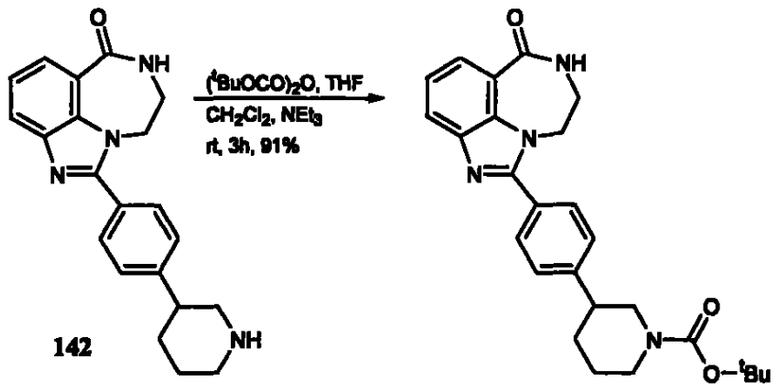
El producto fue preparado partiendo de 1-(4-piperidin-4-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 137), siguiendo los procedimientos indicados para el Ejemplo 132 un sólido blanco (77%): mp >240 ^{0}C (dec); R_f = 0,21 (10% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1662, 1473, 1379, 1304 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,69-1,81 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,51-3,52 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_4O$ 360,1950 (M+), encontrado 360,1944. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O$•0,25H_2O) C, H, N.

Ejemplo 142: 1-(4-Piperidin-3-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



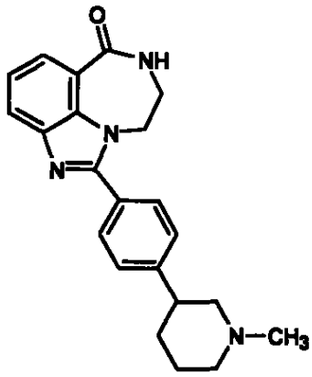
El compuesto fue preparado partiendo del Ejemplo 134, utilizando el procedimiento indicado para la preparación del Ejemplo 137 para producir un sólido blanco (71%): mp >230 ^{0}C (dec); R_f = 0,05 (10% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1655, 1478, 1381, 1307 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,48-1,70 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 2H), 3,50-3,51 (m, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O$ 346,1794 (M+), encontrado 346,1788. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O$•1,0H_2O) C, H, N.

Ejemplo 143: 3-[4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-1-il)-fenil]-piperidina-1-ácido carboxílico t-butilo éster



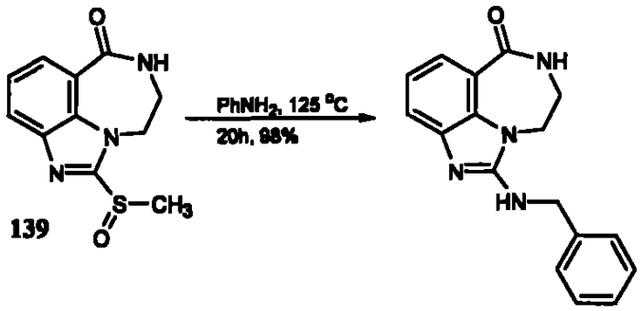
El Ejemplo **142** (0,13g, 0,37 mmol) fue suspendido en THF (4 mL) y en CH_2Cl_2 (3 mL). Fue agregada la trietilamina (0,062 mL, 0,45 mmol) seguida por di-terc-butilo-dicarbonoato (0,10 mL, 0,45 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiental por 3 horas y el solvente fue removido in vacuo. El residuo fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 1-3% de MeOH/$CHCl_3$ para producir 0,15g (91%) de un sólido blanco: mp = 202-203 ^{0}C; R_f = 0,21 (7% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1660, 1418, 1308, 1173 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,41 (s, 9H), 1,46-1,48 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 3H), 3,51-3,52 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80-7,91 (m, 4H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3$ 446,2318 (M+), encontrado 446,2311. Analizado ($C_{26}H_{30}N_4O_3$) C, H, N.

Ejemplo 144: 1-[4-(Metil-piperidin-3-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



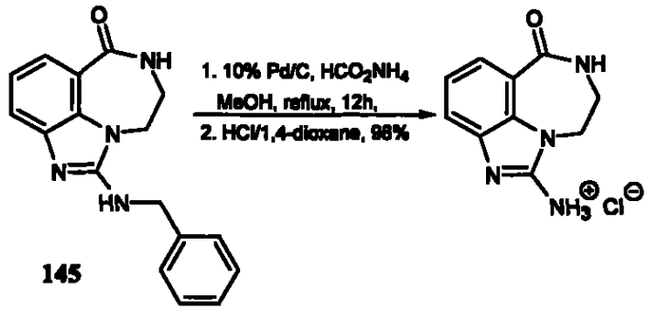
El producto fue preparado partiendo del Ejemplo 142, siguiendo el procedimiento indicado para el Ejemplo 132 para producir un sólido blanco (58%): mp = 240-242 ^{0}C; R_f = 0,32 (10% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1628, 1480, 1462, 1380 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,45-2,18 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,87-2,90 (m, 3H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{22}H_{24}N_4O$ 360,1950 (M+), encontrado 360,1963. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O \cdot 0,5H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 145: 1-Bencilamino-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



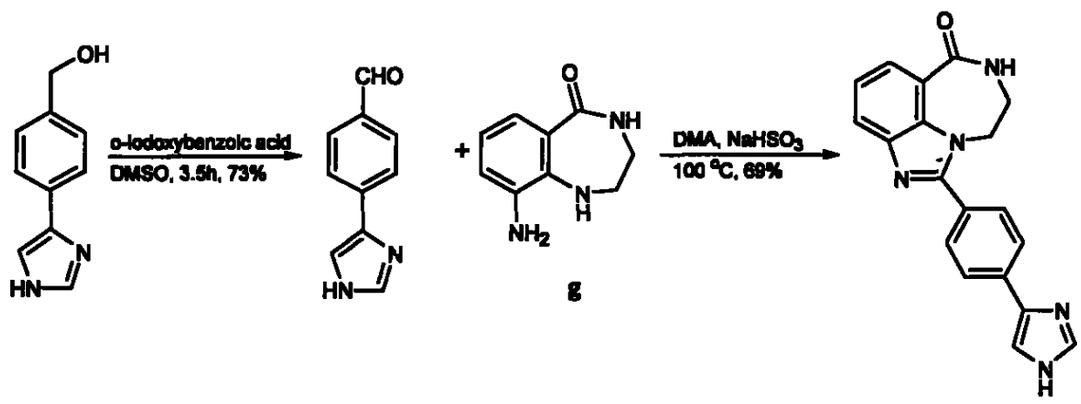
El sulfóxido **139** (0,10g, 0,40 mmol) fue disuelto en bencilamina (4 mL) y calentado a 125 ^{0}C por 20 horas. El solvente fue removido in vacuo, y el producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 1-5% de MeOH/$CHCl_3$ para producir 0,12g (98%) de un sólido blanco: mp = 186^{0}C (dec); R_f = 0,11 (7% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1644, 1572, 1466, 1368 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,53-3,56 (m, 2H), 4,04-4,05 (m, 2H), 4,59 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20-7,41 (m, 7H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{17}H_{16}N_4O$ 292,1324 (M+), encontrado 292,1315. Analizado ($C_{17}H_{16}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 146: 1-Amino-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona clorhidrato



El Ejemplo 145 (0,08g, 0,27 mmol) fue disuelto en MeOH. Un 10% de Paladio en carbono (0,08g) fue agregado seguido por el formiato amónico (0,09g, 1,36 mmol). La reacción fue reflujada durante la noche. El catalizador fue filtrado y el solvente fue removido in vacuo. El residuo fue disuelto en dioxano (2 mL) y MeOH (2 mL) y luego tratado con 4M HCl/dioxano (1 mL). Los solventes fueron removidos in vacuo y los sólidos resultantes fueron triturados y lavados con Et_2O para producir 0,06g (98%) de un sólido amarillo: mp = >260 ^{0}C (dec); IR (KBr) 1670, 1459, 1379, 754 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58-3,61 (m, 2H), 4,10-4,11 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 8,50-8,54 (m, 1H), 8,87 (s, 2H), 13,05 (br, 1H). HRMS calculado para $C_{10}H_{10}N_4O$ 202,0854 (M+), encontrado 202,0853. Analizado ($C_{10}H_{10}N_4O$•HCl•1,5H_2O) C, H, N.

Ejemplo 147: 1-[4-(1H-Imidazol-4-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



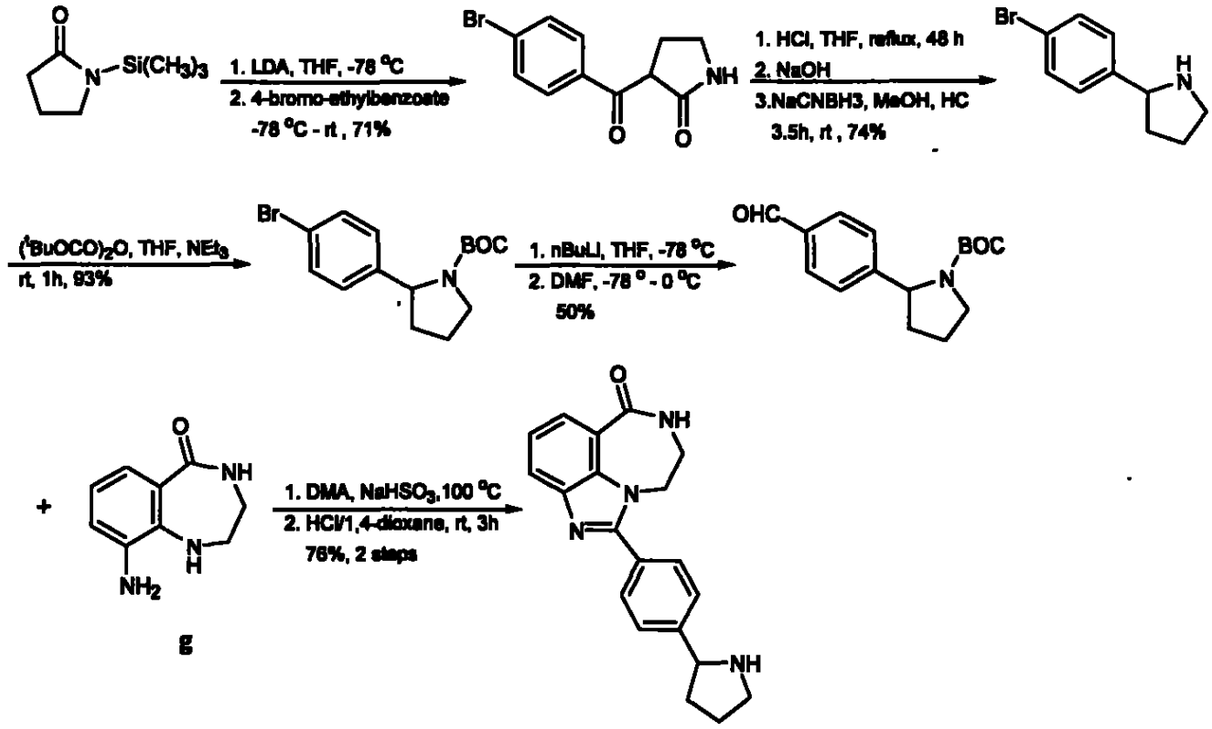
(a) 4-(1H-imidazol-4-il)-benzaldehído:

El [4-(1H-Imidazol-4-il]-fenil]-metanol (0,21g, 1,23 mmol) fue disuelto en DMSO (12 mL). *o*-Ácido yodoxibenzoico (Frigerio, et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272) (1,03g, 3,70 mmol) fue agregado y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 3,5 horas. El solvente fue removido in vacuo y el residuo fue disuelto en un 4:1 de $CHCl_3$/iPrOH. Los sólidos resultantes fueron filtrados, y el filtrado fue lavado a su vez con una solución de un 5% Na_2SO_3/5% $NaHCO_3$, agua y salmuera, y luego fue secado ($MgSO_4$). El solvente se sacó para producir 0,15g (73%) de 4-(1H-imidazol-4-il)-benzaldehído en forma de un sólido amarillo el cual fue usado sin purificación adicional: (DMSO-d_6) δ 7,84-7,79 (m, 2H), 7,87 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 9,94 (s, 1H), 12,30-12,50 (br, 1H).

(b) El compuesto titular :

Según el procedimiento usado en el Ejemplo 19, 4-(1H-imidazol-4-il)-benzaldehído y la diamina g fueron utilizados para preparar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón claro (69%): mp >198 ^{0}C (dec); R_f = 0,08 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1647, 1473, 1381, 1309 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,54-3,55 (m, 2H), 4,49-4,50 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,77-7,98 (m, 8H), 8,44-8,47 (m, 1H), 12,25-12,40 (br, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_5O$ 329,1277 (M+), encontrado 329,1280. Analizado ($C_{19}H_{15}N_5O$•0,25H_2O) C, H, N.

Ejemplo 148: 1-(4-Pirrolidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) 3-[1-(4-Bromo-fenil)-metanoil]pirrolidin-2-ona:

La diisopropilamina (3,75 mL, 26,73 mmol) fue disuelta en THF (70 mL) y enfriada a –78 ^{0}C. n-Butil-litio (2,5M/hexanos, 10,69 mL, 26,73 mmol) fue agregado por gotas, y la reacción fue agitada por 15 minutos a esa temperatura. El 1-(Trimetilosilil)-2-pirrolidinona (Aldrich Chemical Co.) (4,28 mL, 25,67 mmol) fue agregado por gotas y agitado una vez más por 15 minutos a –78 ^{0}C. Etil-4-bromobenzoato (5,00g, 3,56 mL, 21,39 mmol) fue agregado por gotas. Se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiental y fue agitada durante una noche. El THF fue removido in vacuo. Los sólidos fueron disueltos otra vez en THF (70 mL) y un 10% de HOAc (40 mL). El THF fue removido una vez más y fue reemplazado con agua. El producto fue extraído en EtOAc (3X). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con $NaHCO_3$ saturado, agua, y salmuera, y a continuación fueron secadas ($MgSO_4$). El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice, eluyéndolo con 0-2% MeOH/$CHCl_3$ para producir 4,08g (71%) de un sólido blanco: mp = 167-169 ^{0}C; R_f = 0,16 (2% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1699, 1587, 1397, 1273 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,18-2,28 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,95-7,99 (m, 3H). LRMS 270 (M+H).

(b) 2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina

El 3-[1-(4-Bromo-fenil)-metanoil]pirrolidin-2-ona (4,08g, 15,21 mmol) fue disuelto en 6N HCl y THF (60 mL). La reacción fue reflujada durante 2 días. El THF fue removido in vacuo, y la capa acuosa fue extraída con EtOAc y separada. El agua fue removida para formar un jarabe, y a continuación fue basificado con un 10% de NaOH. El producto fue extraído dentro del Et_2O, secado ($MgSO_4$) y concentrado para producir la

pirrolina en bruto. Esta fue disuelta en MeOH (50 mL). Fue agregada una cantidad minúscula del indicador verde de bromocresol seguida por $NaCNBH_3$ (1,01g, 15,37 mmol). 2M HCl/MeOH, el cual fue preparado partiendo del conc. HCl y del MeOH, fue agregado según se consideró que fuera necesario para mantener un color amarillo (aprox. 10 mL), y la reacción fue agitada a temperatura ambiental por 3,5 horas. 5 mL del concentrado HCl fueron agregados por gotas. Al cesar la evolución del gas, el solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue disuelto en agua. El agua fue lavada con Et_2O y fue basificada hasta alcanzar un pH = 11 con un 50% de NaOH. El producto fue extraído dentro del Et_2O el cual a continuación fue lavado con agua y salmuera, secado ($MgSO_4$), y concentrado para producir 2,54g (74%) de un aceite: R_f = 0,16 (5% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1485, 1404, 1103, 1070, 1011 cm^{-1}; ^1H NMR (Benzeno-d_6) δ 1,23-1,49 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,59-3,64 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,3 Hz). LRMS 226,228 (M+H).

(c) 2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina-1-ácido carboxílico terc-butilo éster

La 2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina (0,49g, 1,77 mmol) fue disuelta en THF (9 mL). Fue agregada la Trietilamina (0,30 mL, 2,12 mmol) y a continuación el di-terc-butilo-dicarbonoato (0,49 mL, 2,12 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora y el solvente fue removido in vacuo. El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 3-5% EtOAc/hexanos para producir 0,53 g (93%) de un aceite transparente: R_f = 0,18 (10% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1703, 1487, 1400, 1167, 1117 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) rotámero mayor δ 1,58 (s, 9H), 1,72-1,92 (m, 3H), 2,28-2,34 (m, 1H), 3,58-3,60 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Hz). LRMS 350 (M+Na).

(d) 2-(4-formil-fenil)-pirrolidina-1-ácido carboxílico terc-butilo éster

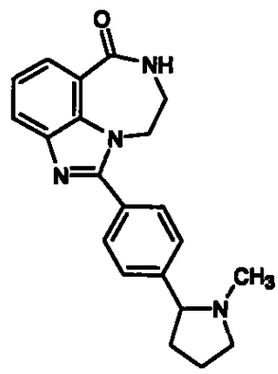
El 2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina-1-ácido carboxílico terc-butilo éster (0,43g, 1,34 mmol) fue disuelto en THF (4 mL) y enfriado a –78 ^{0}C. n-Butil-litio (2,5M/hexanos, 0,62 mL, 1,6 mmol) fue agregado por gotas. La reacción fue agitada a –78 ^{0}C por 1 hora, y a continuación DMF (0,13 mL, 1,6 mmol) fue agregado por gotas. La reacción fue agitada durante una hora adicional a –78 ^{0}C. $NaHCO_3$ saturado (5 mL) fue agregado y la reacción fue calentada hasta llegar a los 0 ^{0}C. La reacción fue vaciada en EtOAc/agua. La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera, fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 5-15% de EtOAc/hexanos para producir 0,18g (50%) de un aceite transparente: R_f = 0,13 (20% EtOAc/hexanos); IR (KBr) 1696, 1607, 1393, 1165, 1113 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ rotámero mayor 1,58 (s, 9H), 1,78-1,92 (m, 3H), 2,35-2,37 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 9,99 (s, 1H). LRMS 220 (M-C_4H_9+H).

(e) El compuesto titular

Utilizando el método descrito en el Ejemplo 19, el 2-(4-formil-fenil)-pirrolidina-1-ácido carboxílico terc-butilo éster (0,16g, 0,59 mmol) y la diamina g (0,11g, 0,61 mmol) fueron condensados. El producto bruto a continuación fue disuelto en dioxano (8 mL) y fue tratado con 4M HCl/dioxano (4 mL). La reacción fue agitada a temperatura

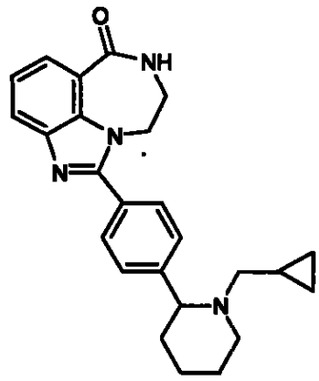
ambiental por 3 horas al cabo de las cuales apareció un sólido en forma de goma el cual fue despedazado a mano para formar unos sólidos blancos. El solvente fue removido, y los sólidos restantes fueron tratados con amoníaco de metanol. A continuación el producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 3-5% de MeOH/$CHCl_3$, y después con un 5% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir 0,14g (76%) de un sólido blanco: mp = 220-223 ^{0}C (dec); R_f = 0,11 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1662, 1472, 1304, 741 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,48-1,57 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,51-3,52 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_4O$ 330,1481 (M-2H), encontrado 330,1480. Analizado ($C_{20}H_{20}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 149: 1-[4-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



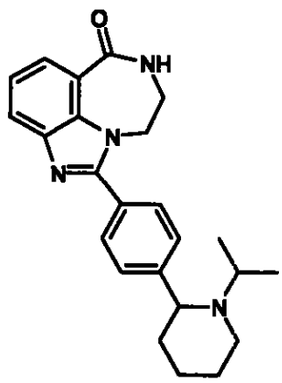
El producto fue preparado partiendo del 1-(4-Pirrolidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 148), siguiendo los procedimientos utilizados en el Ejemplo 132 para producir un sólido blanco (78%): mp = 235-238 ^{0}C (dec); IR (KBr) 2780, 1472, 1278 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,61-1,70 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,17-2,29 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,45-4,46 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,81-7,90 (m, 4H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{22}N_4O$ 346,1794 (M+), encontrado 346,1796. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O \cdot 0,3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 150: 1-[4-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-2-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



El producto fue preparado según el procedimiento indicado para el Ejemplo 132, utilizando el 1-(4-Piperidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 130) (0,06g, 0,19mmol) y el ciclopropanocarboxaldehído (0,11 mL, 1,53 mmol), en lugar del formaldehído para producir, después de la cromatografía de gel sílice (0-1,5% MeOH/$CHCl_3$, seguida por un 3% de amoníaco de metanol/$CHCl_3$), un 0,054g (71%) de un sólido blanco: >150 ^{0}C (dec); R_f = 0,26 (5% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1656, 1479, 1380, 1308 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ (-0,15)-(-0,10) (m, 2H), 0,31-0,42 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 1H), 1,32-1,80 (m, 7H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 3,15-3,17 (m, 1H), 3,36-3,37 (m, 1H), 3,52-3,52 (m, 2H), 4,46-4,48 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-7,89 (m, 2H), 8,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HRMS calculado para $C_{25}H_{28}N_4O$ 400,2263 (M+), encontrado 400,2256. Analizado ($C_{25}H_{28}N_4O$•0,25H_2O) C, H, N.

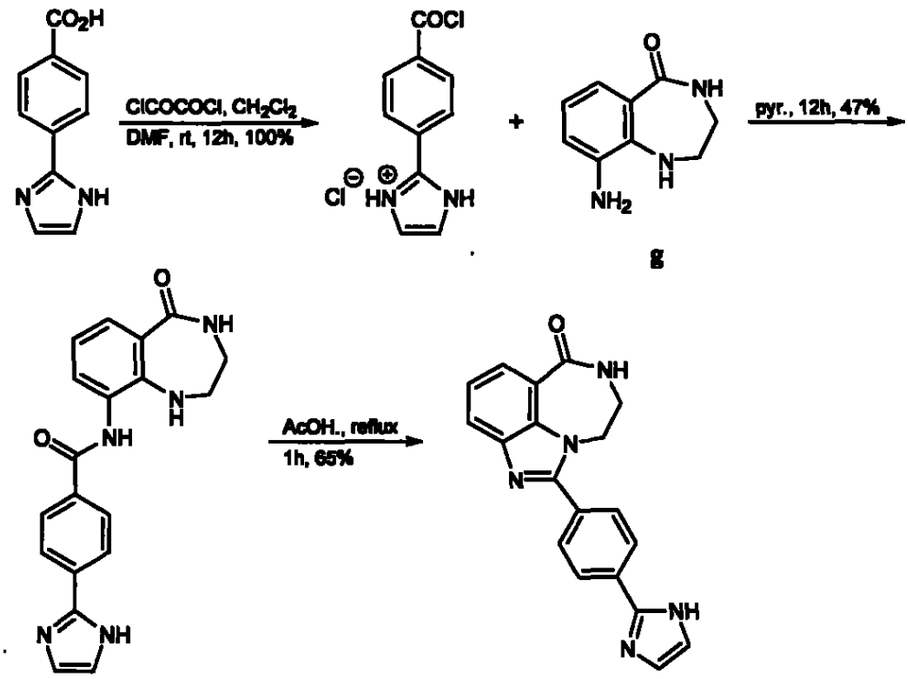
Ejemplo 151: 1-(4-Isopropil-piperidin-2-il)-fenil-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



De manera similar a las condiciones utilizadas para la preparación del Ejemplo 132, el 1-(4-Piperidin-2-il-fenil)-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona (Ejemplo 130) 0,077g, 0,22 mmol) fue disuelto en MeOH (4 mL), ácido acético (0,05 mL), y acetona (1 mL). Fue agregado el cianoborohidruro sódico (0,044g), y la reacción fue agitada durante una noche a temperatura ambiental. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2/ $NaHCO_3$ sat. La capa orgánica fue separada, fue lavada con agua y salmuera, fue secada ($MgSO_4$) y concentrada. El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con un 1% de

amoníaco de metanol/$CHCl_3$ para producir 0,26g (30%) de un sólido blanco: mp = >260 ^{0}C (dec); R_f = 0,34 (7% amoníaco de metanol/$CHCl_3$); IR (KBr) 1661, 1478, 1382, 1308 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,77 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,29-1,52 (m, 3H), 1,64-1,72 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 2H), 4,46-4,47 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,80-7,89 (m, 4H), 8,42-8,46 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_4O$ 388,2263 (M+), encontrado 388,2253. Analizado ($C_{24}H_{28}N_4O$•0,7H_2O) C, H, N.

Ejemplo 152: 1-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-8,9-dihidro-7*H*-2,7,9*a*-triaza-benzo[*cd*]azulen-6-ona



(a) 4-(1H-Imidazol-2-il)-benzoil cloruro clorhidrato:

El 4-(1H-Imidazol-2-il)-ácido benzoico [*J. Med. Chem.* 30, 1342 (1987)] (0,69g, 3,70 mmol) fue suspendido en CH_2Cl_2 (20 mL). Fue agregado el cloruro de oxalilo (0,39 mL, 4,44 mmol) seguido por una gota de DMF. La reacción fue agitada a temperatura ambiental durante una noche. El solvente fue removido para producir 0,94g (cant) del cloruro de ácido el cual fue utilizado sin purificación adicional.

(b) 4-(1H-imidazol-2-il)-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-il)-benzamida

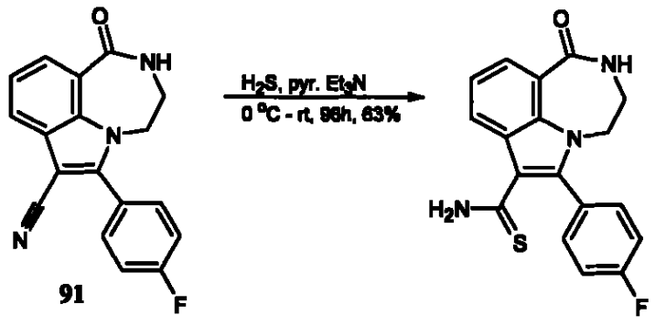
El solvente fue removido para producir 0,94g (cant.) del cloruro de ácido, La diamina g (0,60g, 3,40 mmol) fue disuelta en piridina (35 mL). Fue agregado el cloruro de ácido (0,91g, 3,74 mmol) y la reacción fue agitada durante una noche al cabo de la cual los sólidos precipitaron fuera de la solución. La piridina fue quitada in vacuo. Los sólidos fueron recogidos en 4:1 $CHCl_3$/iPrOH y agua pero no se diluyeron en ninguno de

los dos. A continuación fueron filtrados y lavados en agua para producir 0,56g (47%) de 4-(1H-imidazol-2-il)-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-il)-benzamida: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,48-2,50 (m, 2H), 3,41-3,42 (m, 2H), 5,57-5,59 (m, 1H), 6,63 (t, 1H, J – 7,7 Hz), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,69 (dd, 1H, J = 8,1 1,6 Hz), 8,03-8,10 (m, 5H), 9,65 (s, 1H), 12,70-13,00 (br, 1H). LRMS 348 (M+H).

(c) El compuesto titular :

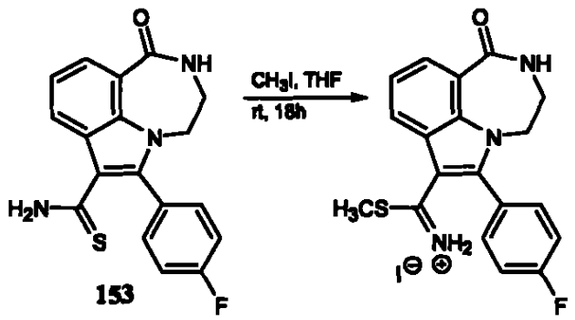
La 4-(1H-imidazol-2-il)-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-il)-benzamida (0,53g, 1,52 mmol) fueron reflujadas en ácido acético (15 mL) por 1 hora. El solvente fue removido in vacuo, y el residuo fue disuelto en 4:1 $CHCl_3$/iPrOH y en $NaHCO_3$ saturado. El pH fue ajustado a 6,5, y la fase orgánica fue separada. Esta fue lavada con agua y salmuera, fue secada ($MgSO_4$), y concentrada. El producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 3-15% de MeOH/$CHCl_3$ para producir 0,32g (65%) de un sólido cristalino color oro-anaranjado: mp >325 ^{0}C; R_f = 0,16 (10% MeOH/$CHCl_3$); IR (KBr) 1664, 1479, 1108 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,54-3,55 (m, 2H), 4,51-4,52 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 7,8, 1,1 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 7,8, 1,1 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,45-8,49 (m, 1H), 12,71 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_5O$ 329,1277 (M+), encontrado 329,1291. Analizado ($C_{19}H_{15}N_5O$•0,6H_2O•0,2MeOH) C, H, N.

Ejemplo 153: 6-(4-Fluoro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ácido carbotioico amida



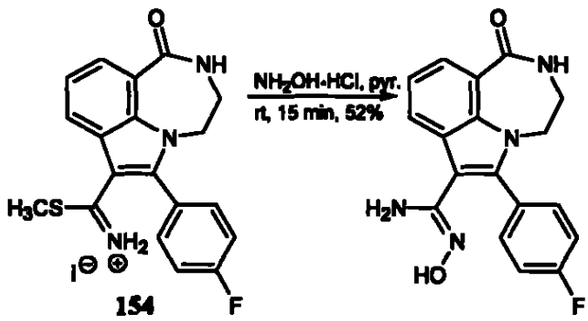
El gas H_2S fue burbujeado a través de una solución del Ejemplo 91 (0,5 mmol, 0,153 g) en Et_3N (1 ml) y piridina (2,4 ml) a 0 ^{0}C por 1 hora en un tubo. A continuación el tubo fue sellado, se dejó que llegara a temperatura ambiental y fue agitado por 4 días. El gas de argón fue burbujeado a través de la solución verde oscura para quitar el H_2S. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con 2N HCl y después con H_2O. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro y fue concentrada para producir un sólido amarillo el cual fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con una gradiente de 0-3% de MeOH en $CHCl_3$ para producir 0,107 g (63%) de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,47 (br s, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 7,27 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,42 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,63 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_3OSF$ (M^+) 339,084162, encontrado (M^+) 339,0833; mp 238-240 ^{0}C; Analizado ($C_{18}H_{14}N_3OSF$•0,3 H_2O•0,3 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 154: 6-(4-Fluoro-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-ácido carboximidotioico éster de metilo



El yodometano (3,218 mmol, 0,2 ml) fue agregado a una solución del **152** (0,354 mmol, 0,120 g) en 50 mL de THF a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada por 18 horas a temperatura ambiental. El solvente fue removido para producir un sólido amarillo (0,130 g) el cual fue utilizado sin purificación adicional: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,63 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,62 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,57 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

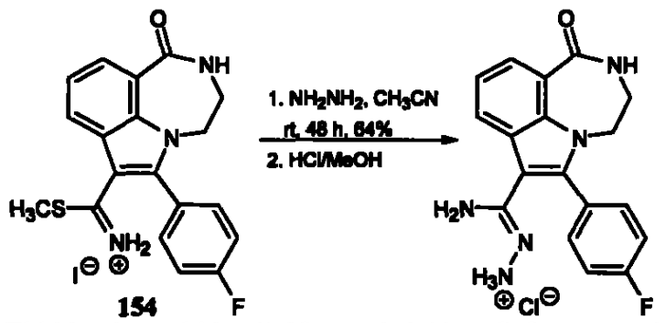
Ejemplo 155: 6-(4-Fluoro-fenil)-N-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carboxamidina



El clorhidrato de hidroxilamina (0,852 mmol, 0,059 g) fue agregado a una solución del **154** (0,142 mmol, 0,05 g) en 5 mL de piridina a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 15 minutos. Al término de la reacción (tal como lo indica el THF) el solvente fue removido para producir un aceite el cual fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo inicialmente con una gradiente de 0-5 % de MeOH en $CHCl_3$, seguido por 2-10% de MeOH/NH_3 en $CHCl_3$ para producir 0,025g (52%) de un sólido amarillo pálido: mp = 257-259 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,45-3,47 (m, 2H), 4,10-4,12 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,39 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H); HRMS

calculado para $C_{18}H_{15}N_4O_2F$ (M^+) 338,1179, encontrado (M^+) 338,1182; Analizado ($C_{18}H_{15}N_4O_2F \cdot 0{,}5\ H_2O$) C, H, N.

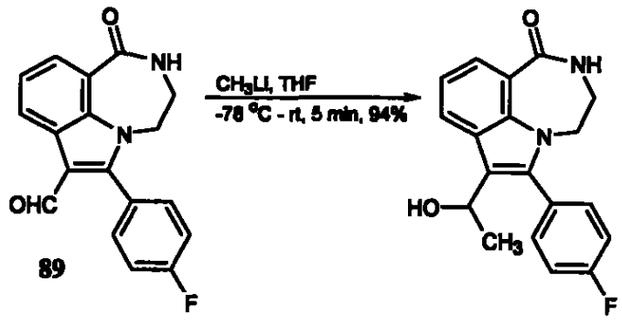
Ejemplo 156: 7-Formil-6-(4-fluorofenil)-1-oxo-3,4-dihidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol clorhidrato de amidazona



154

El hidrazina anhidro (2,92 mmol, 0,092 ml) fue agregado a una solución del 154 (0,139 mmol, 0,049g) en 25 ml de acetonitrilo a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 48 horas. Al término de la reacción (tal como lo indica el THF) el solvente fue removido para producir un aceite el cual fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo inicialmente con una gradiente de 0-10 % de MeOH en $CHCl_3$, seguido por 2-10% de MeOH/NH_3 en $CHCl_3$ para producir 0,028g (64%) de un sólido cristalino blanco. Este sólido fue disuelto en MeOH saturado con gas HCl y agitado a temperatura ambiental por 30 minutos. Éter dietílico fue agregado a la solución y a continuación el solvente fue evaporado para producir un sólido anaranjado (9 mg): mp = 272-274 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58 (br s, 2H), 4,22-4,23 (m, 2H), 5,18 (br s, 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,55 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,79 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 10,60 (br s, 1H); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_5OF$ (M^+) 337,1339, encontrado (M^+) 337,1326.

Ejemplo 157: 6-(4-Fluoro-fenil)-7-(1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona

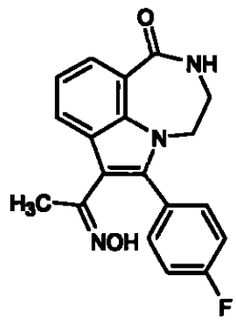


89

1,5M de litio de metilo (4,87 mmol, 3,25 ml) fueron agregados a una solución del Ejemplo 89 (0,487 mmol, 0,150 g) en 100 mL de THF a -78 ^{0}C. La reacción fue llevada a temperatura ambiental y fue agitada por 5 minutos. La mezcla de reacción fue vaciada

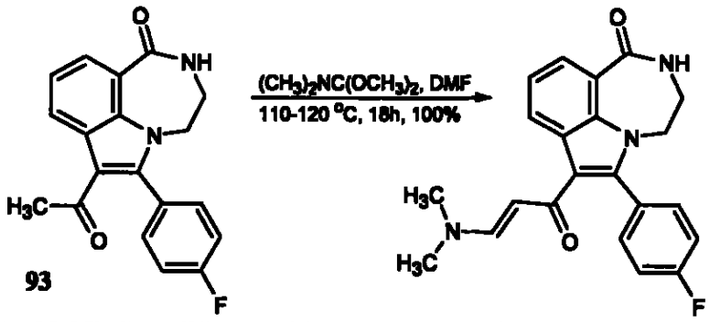
en H_2O y fue extraída con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhidro y fueron concentrados para producir un sólido amarillo pálido (0,149g. 94%) el cual fue utilizado sin purificación adicional: mp = 220-222 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,47 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,45 (br s, 2H), 4,03 (br s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,96 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,31 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{19}H_{17}N_2O_2F$ (M^+) 324,1274,encontrado (M^+) 324,1260; Analizado ($C_{19}H_{17}N_2O_2F \cdot 0,1H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 158: 6-(4-Fluoro-fenil)-7-(1-hidroxiimino-etil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El producto fue preparado partiendo del Ejemplo 93, utilizando el procedimiento indicado para la preparación del Ejemplo 90 en un 60% de un rendimiento en forma de un sólido blanco: mp = 248-250 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,70 (s, 3H), 3,49 (br s, 2H), 4,07-4,09 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,37 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 10 93 (s, 1H); HRMS calculado para $C_{19}H_{16}N_3O_2F$ (M^+) 337,1226, encontrado (M^+) 337,1230; Analizado para ($C_{19}H_{16}N_3O_2F \cdot 0,1\ H_2O$) C, H, N.

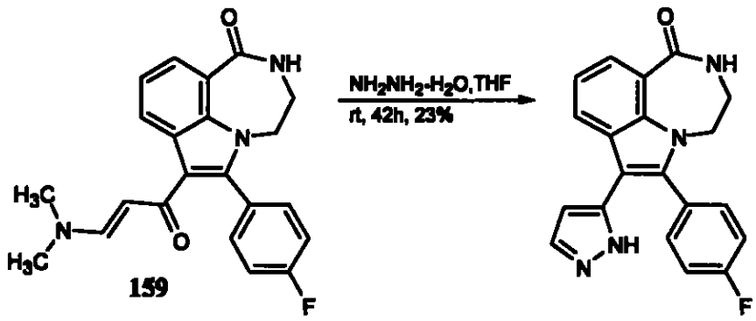
Ejemplo 159: 7-[(*E*)-3-Dimetilamino-allanoil]-6-(4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El N, N'-dimetilformamida dimetilo acetal (13,88 mmol, 2 mL) fue agregado a una solución de la cetona de metilo (0,217 mmol, 0,070g) en DMF (1 mL) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a 110-120 ^{0}C por 18 horas. Al término de la reacción tal como lo indica el TLC, el solvente fue removido in vacuo para producir

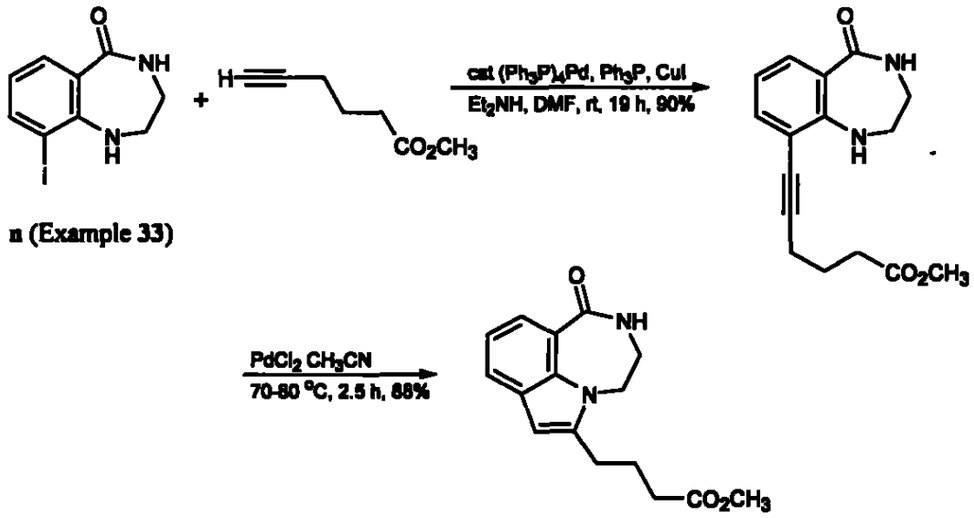
0,101g (rendimiento cuantitativo) de un sólido anaranjado el cual fue utilizado sin purificación adicional: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,30 (s, 6H), 3,50 (br s, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 12Hz), 7,26 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,37-8,43 (m, 2H); LC/MS (M^+ + H) 378,

Ejemplo 160: 6-(4-Fluoro-fenil)-7-(2*H*-pirazol-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El monohidrato de hidrazina (5,14 mmol, 0,26 mL) fue agregado a una solución de 7-[(*E*)-3-Dimetilamino-allanoil]-6-(4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo 159) (0,257 mmol, 0,097g) en 10 mL de THF a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada por 42 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse. El residuo fue recogido en 2N HCl y se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en presencia de $MgSO_4$ anhidro y fueron concentradas para producir un aceite amarillo el cual fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con una gradiente de 0-3% de MeOH en $CHCl_3$ para producir 0,020g (23%) de un sólido amarillo: mp = 173-175 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,45-3,52 (m, 2H), 4,03-4,08 (m, 2H), 5,64 (br s, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,38-7,55 (m, 3H), 7,88 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,36-8,43 (m, 2H), 12,67 (br s, 1H); HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_4OF$ (M^+) 346,1221, encontrado (M^+) 346,1225; Analizado para ($C_{20}H_{15}N_4OF$•1,0 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 161: (*E*)-5-Metil-6-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)-hex-5-ácido enoic éster de metilo



n (Example 33)

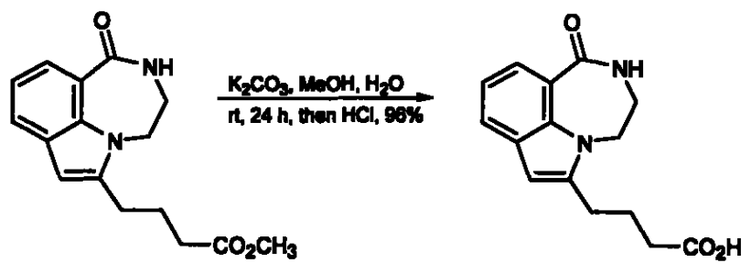
(a) 6-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)-hex-5-ácido ynoic éster de metilo:

A una solución del intermedio n (Ejemplo 33) (9,72 mmol, 2,80g) en 30 mL de DMF y 30 mL de dietilamina le fue agregado a temperatura ambiental el paladio de tetrakistrifenilfosfina(0) (0,194 mmol, 0,224g), fosfina de trifenilo (0,0972 mmol, 0,025g), metil-5-hexinoato (nota a pie de página) (36,94 mmol, 4,66g) y CuI (0,194 mmol, 0,037g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 19 horas. Al término de la reacción, tal como lo indica el TLC, el solvente fue removido in vacuo. El residuo fue recogido en H_2O y fue extraído varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de $MgSO_4$ anhidro y concentrados para producir un aceite marrón rojizo el cual fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con una gradiente de 0-5% MeOH en EtOAc para producir 2,51g (90%) de un sólido amarillo: mp = 74-76 ^{0}C: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,78-1,87 (m, 2H), 2,43-2,54 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,01 (br s, 1H), 6,54 (t, 1H, J = 9,0Hz), 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (M^+) 286,1317, encontrado (M^+) 286,1318.

(b) El compuesto titular

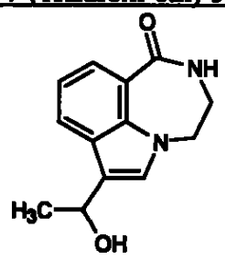
El cloruro de paladio (0,418 mmol, 0,074g) fue agregado a una solución de 6-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)-hex-5-ácido ynoic éster de metilo (8,36 mmol, 2,39g) en 50 mL de CH_3CN. La mezcla de reacción fue calentada a 70-80 ^{0}C por 2,5 horas. El solvente fue removido y el residuo fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con una gradiente de 0-5% de MeOH en EtOAc para producir 2,11g (88%) de un sólido amarillo: mp = 175-176 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86-1,98 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52-3,54 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,21 (br s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,23 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (M^+) 286,1317, encontrado (M^+) 286,1310; Analizado($C_{16}H_{18}N_2O_3$•0,25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 162: (*E*)-5-Metil-6-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-il)-hex-5-ácido enoic



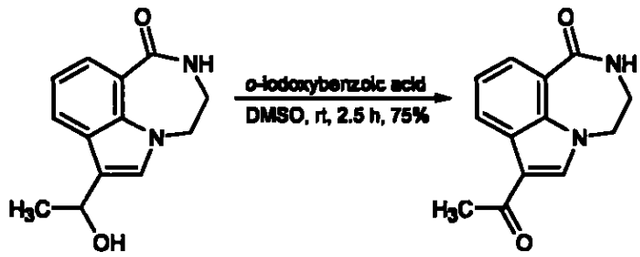
El carbonato potásico (43,32 mmol, 5,987g) fue agregado a una solución del Ejemplo **161** (7,22 mmol, 2,066g) en 200 mL de MeOH (suavemente calentado con una pistola de calor para llevarlo a solución) y en 100 mL de H_2O. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 24 horas. El MeOH fue removido in vacuo y el residuo fue recogido en H_2O y extraído con EtOAc. Al precipitarse el producto fuera de la solución, la capa acuosa fue convertida en acídica (pH 0-1) mediante el uso de 2N HCl. El sólido fue filtrado, fue lavado con H_2O y secado (1,878g; 96%). El producto fue utilizado sin purificación adicional: mp = 257-259 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,83-1,93 (m, 2H), 2,33 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,75 (t, 2H J = 6,0 Hz), 3,52-3,56 (m, 2H), 4,22 (br s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,23 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,98 (br s, 1H); HRMS calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_3$ (M^+) 272,1161, encontrado (M^+) 272,1151.

Ejemplo 163: 7-(1Hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Siguiendo el procedimiento indicado para la preparación del Ejemplo **157**, el producto fue sintetizado partiendo del 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído oxima (Ejemplo **45**) en un rendimiento de un 69 %. Sólido amarillo: mp = 295-297 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,47 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,50-3,55 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,95 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,97-5,03 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,25 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2$ (M^+) 231,1134, encontrado (M^+) 231,1143; Analizado($C_{13}H_{14}N_2O_2$) C, H, N.

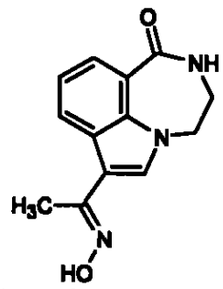
Ejemplo 164: 7-Acetil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



163

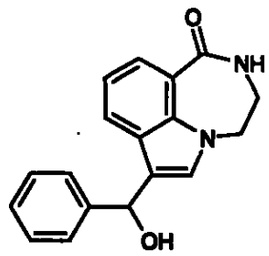
El ácido *o*-Yodoxibenzoico (Frigerio, et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272) (2,217 mmol, 0,621g) fue agregado a una solución de 7-(1Hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona (Ejemplo **163**) (0,739 mmol, 0,170g) en DMSO (8 mL) a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental por 2,5 horas. El solvente fue removido in vacuo y el residuo fue recogido en EtOAc y lavado con 5% $Na_2S_2O_3$/ 5% $NaHCO_3$, H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada en presencia de $MgSO_4$ anhidro y fue concentrada para producir un sólido anaranjado. El sólido fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con una gradiente de 0-5% de MeOH en $CHCl_3$ para producir 0,094g (75%) de un sólido rosado pálido: mp = 285-287 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 3H), 3,56-3,61 (m, 2H), 4,44 (br s, 2H), 7,32 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,40-8,44 (m, 3H); HRMS calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (M^+) 228,0899, encontrado (M^+) 228,0890; Analizado($C_{13}H_{12}N_2O_2$) C, H, N.

Ejemplo 165: 7-(1-Hidroxiimino-etil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



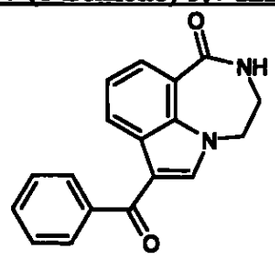
El producto fue preparado partiendo del Ejemplo **164**, utilizando el procedimiento indicado para la preparación del Ejemplo 90 en un rendimiento de un 68% de un sólido amarillo pálido: mp = 238-240 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,16 (s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 7,19 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,33 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 10,67 (s, 1H); HRMS calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M^+) 243,1008, encontrado (M^+) 243,0997; Analizado($C_{13}H_{13}N_3O_2$) C, H, N.

Ejemplo 166: 7-(1-Hidroxi-1-fenil-metil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



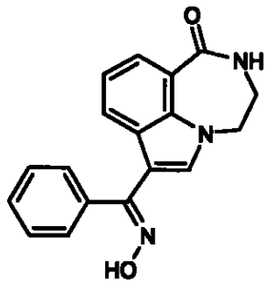
Siguiendo el procedimiento indicado para la preparación del Ejemplo 157, reemplazando el metillitio con el fenillitio, el producto fue sintetizado partiendo del 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-7-carbaldehído oxima (Ejemplo 45) en un rendimiento de un 74 % en forma de un sólido amarillo. mp = 178-180 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,51-3,52 (m, 2H), 4,28-4,29 (m, 2H), 5,70 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,30 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,24 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+) 292,1212, encontrado (M^+) 292,1202; Analizado($C_{18}H_{16}N_2O_2 \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 167: 7-(1-Benzoilo)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 164, el producto fue sintetizado partiendo del Ejemplo 166 en un rendimiento de un 80 % en forma de un sólido amarillo pálido. mp = 229-230 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,58-3,61 (m, 2H), 4,47 (br s, 2H), 7,40 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_2$ (M^+) 290,1055, encontrado (M^+) 290,1042; Analizado($C_{18}H_{14}N_2O_2$) C, H, N.

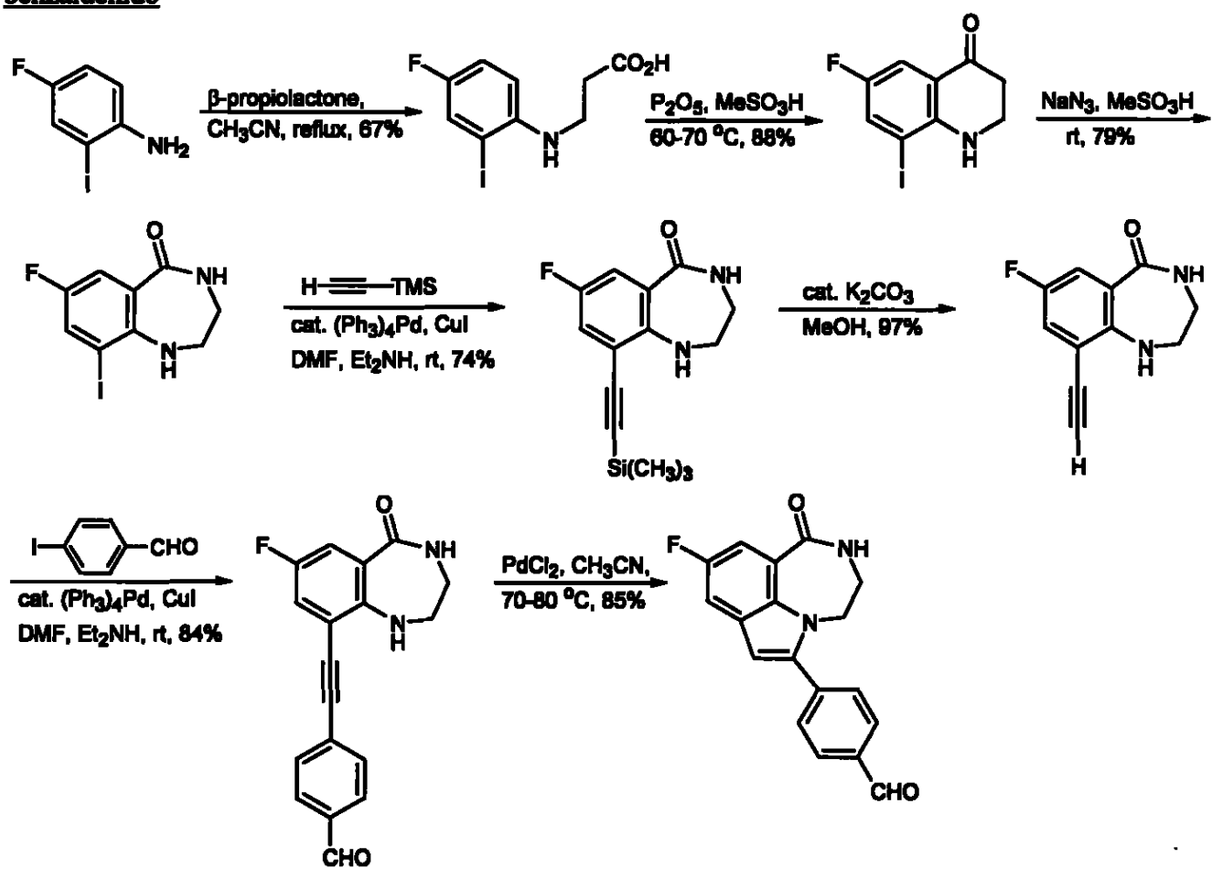
Ejemplo 168: 7-(1-Hidroxiimino-1-fenil-metil)-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



El producto fue preparado partiendo del Ejemplo 167 utilizando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 90 en un rendimiento de un 76% en forma de un sólido

amarillo pálido: mp = 263-265 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,51 (br s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 4,29 (br s, 2H), 4,45 (br s, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,24 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,34-7,46 (m, 10H), 7,82 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,31-8,36 (m, 3H), 10,74 (s, 1H), 11,37 (s, 1H); HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_2$ (M^+) 305,1164, encontrado (M^+) 305,1177; Analizado($C_{18}H_{15}N_3O_2$•0,1 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 169: 4-(9-Fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído



Este compuesto fue preparado utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 33 y 81, partiendo de 4-Fluoro-2-yodoanilina (Beugelmans, et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1995, 132, 306).

(a) 3-(4-Fluoro-2-yodo-fenilamino)-ácido propiónico:

Sólido morado pálido (67%); mp = 163-165 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,50-2,54 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 2H), 4,72 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,61 (dd,1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 12,27 (br s, 1H); LCMS (M^+ + H) 310.

(b) 6-Fluoro-8-yodo-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona:

Sólido amarillo (88%); mp = 110-112 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,52-2,57 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 6,04 (br s, 1H), 7,36 (dd,1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,82 (dd,1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz); LCMS (M^+ + H) 292.

(c) 7-Fluoro-9-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Sólido amarillo pálido (79%): mp = 138-140 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,22-3,29 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 5,29 (br s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz) 8,29 (br s, 1H); LCMS (M^+ + H) 307.

(d) 7-Fluoro-9-trimetilsilaniletinilo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Sólido amarillo (74%); mp = 150-152 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,24 (s, 9H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,49-3,53 (m, 2H), 5,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz) 8,27 (t, 1H, J = 6,0 Hz); LCMS (M^+ + H) 277.

(e) 9-Etinil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ona:

Sólido amarillo (97%); mp = 142-144 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,24-3,28 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 6,07 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 8,25 (t, 1H, J = 6,0 Hz); LCMS (M^+ + H) 205.

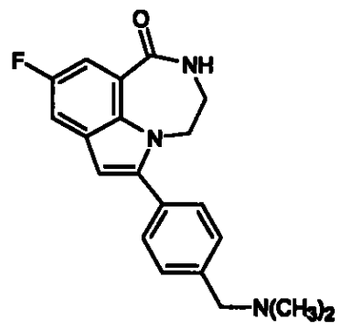
(f) 4-(7-Fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*e*][1,4]diazepin-9-iletinil)-benzaldehído:

Sólido amarillo brillante (84%); mp 228-230 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,29-3,32 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 6,31 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,31 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 10,03 (s, 1H); LCMS (M^+ + H) 309.

(g) El compuesto titular:

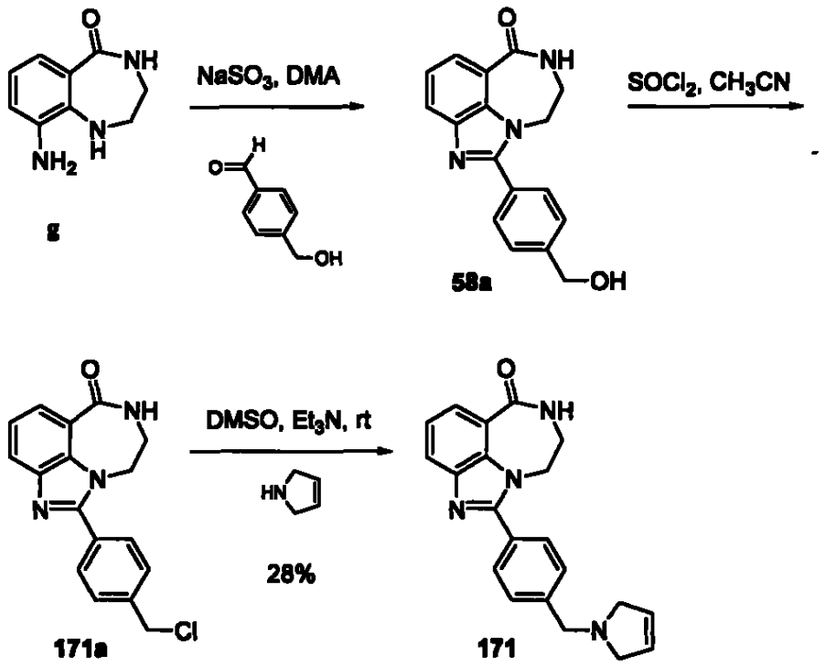
Sólido amarillo pálido (85%); mp = 212-214 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,48-3,53 (m, 2H), 4,36-4,39 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,03 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,58 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 10,09 (s, 1H); LCMS (M^+ + H) 309.

Ejemplo 170: 6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ona



Este compuesto fue preparado partiendo de 4-(9-Fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-6-il)-benzaldehído (Ejemplo 169) como descrito en el Ejemplo 82 en un rendimiento de un 91% en forma de un sólido amarillo pálido. mp = 172-174 ^{0}C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 4,30-4,33 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,51-7,61 (m, 4H), 8,54 (t, 1H, J = 6,0 Hz); HRMS calculado para $C_{20}H_{20}N_3OF$ (M^+) 337,1590, encontrado (M^+) 337,1580; Analizado($C_{20}H_{20}N_3OF$) C, H, N.

Ejemplo 171: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



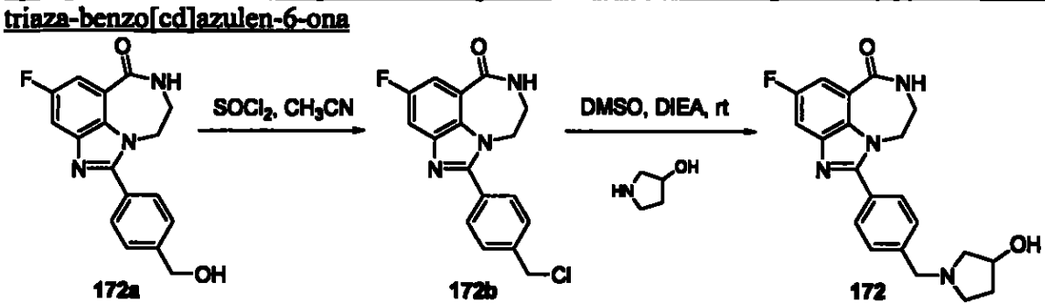
(58a) 1-(4-hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona,
Un método alternativo para la preparación del Ejemplo **58a** es de reaccionar el diamina intermedio **g** (del Ejemplo 2) con 4-hidroximetil-benzaldehído según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 19.

(171a) 1-(4-clorometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Este compuesto fue preparado reaccionando 500 mg (1,7 mmol) de alcohol **58a**, suspendido en 25 mL de acetonitrilo con 4 equivalentes de cloruro de tionilo. Después de completar la conversión, lo cual fue determinado por el análisis de HPLC, la reacción fue concentrada in vacuo y el cloruro de bencilo bruto fue dejado sin purificación adicional. HPLC Rt = 3,060 min.

(171) El compuesto titular
EL PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESPLAZAMIENTO DEL CLORURO DE BENCILO:
Una solución conteniendo 0,34 mmol de cloruro de bencilo bruto, 2,05 mmol (6 equivalentes) de 3-pirrolina y 2,05 mmol (6 equivalente) de trietilamina en 2 mL de DMSO fue agitada a temperatura ambiental por 5 horas. La mezcla de reacción bruta fue purificada directamente por RP HPLC semi-preparativo. Las fracciones adecuadas fueron combinadas y neutralizadas con una solución de 50% NaOH. El producto fue extraído con EtOAc (x5) para producir 36,2 mg (28%) de un sólido blancuzco. Subsecuentemente, la mayoría de los compuestos fueron concentrados directamente de las fracciones de HPLC las cuales contendrán algún porcentaje fraccional de TFA.

^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,45-3,58 (m, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,43-4,49 (m, 2H), 5,83 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.81-7.90 (m, 4H), 8.41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2.448 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{21}N_4O$ 345.1715 $(M+H)^+$, encontrado 345.1699. Analizado ($C_{21}H_{20}N_4O \cdot 0{,}25$ EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 172: 4-Fluoro-1-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

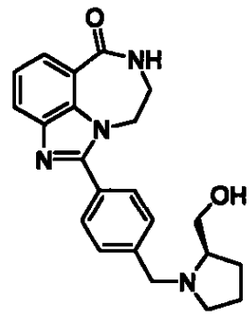


(172a) 4-Fluoro-1-(4-hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Este compuesto fue preparado partiendo de 7-fluoro-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 4-hidroximetil-benzaldehído utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171.
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,48-3,59 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,60 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 5,35 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,59 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,6 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 8,60 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz). HPLC Rt = 2,588 min.

(172b) 1-(4-Clorometil-fenil)-4-fluoro-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **172a** y del cloruro de tionilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171.
HPLC Rt = 3,260 min.

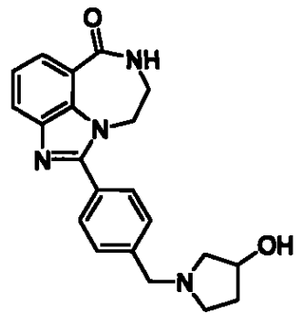
(172) El compuesto titular
Este compuesto fue preparado partiendo del cloruro de bencilo **172b** y de la amina adecuada como descrito en el Ejemplo 171, con la excepción de la sustitución de DIEA por Et_3N. Recibido 73,3 mg (43%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,48-1,62 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,37-2,39 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 3,54-3,74 (m, 4H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,36-4,51 (m, 2H), 4,63-4,72 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,59 (dd, 1H, *J* = 10,6; 2,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 10,6; 2,6 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 8,54-8,58 (m, 1H). HPLC Rt = 2,532 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{22}FN_4O_2$ 381,1727 $(M+H)^+$, encontrado 381,1717. Analizado ($C_{21}H_{21}FN_4O_2 \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 173: 1-[4-((2R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



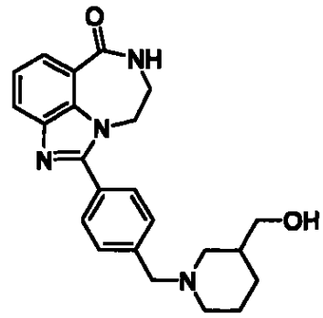
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 54,3 mg (41%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1.53-1,95 (m, 4H), 2.07-2.33 (m, 1H), 2.55-2.93 (m, 2H), 3.35-3.59 (m, 5H), 4.10-4.31 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 3H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.56-7.71 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 4H), 8.40-8.43 (m, 1H). HPLC Rt = 2.401 min. HRMS calculado para $C_{22}H_{25}N_4O_2$ 377.1977 $(M+H)^+$, encontrado 377.1989. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.25$ H_2O, 0.40 TFA) C, H, N.

Ejemplo 174: 1-[4-(2-Hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



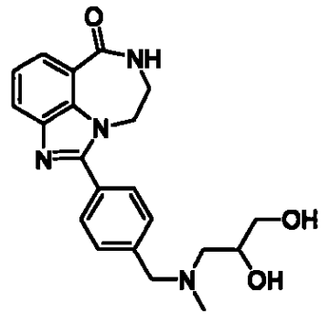
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 26,1 mg (21%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,55-1,59 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 1H), 2,59-2,75 (m, 3H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,80-7,90 (m, 4H), 8,39-8,43 (m, 1H). HPLC Rt = 2,281 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_4O_2$ 363,1821 $(M+H)^+$, encontrado 363,1831. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot 0{,}25$ H_2O) C, H, N.

Ejemplo 175: 1-[4-(3-Hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



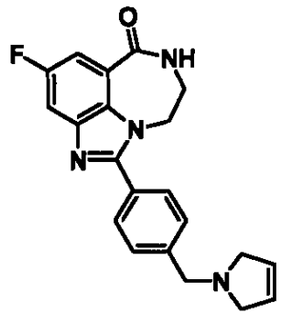
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 57,3 mg (43%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,82-0,98 (m, 2H), 1,46-1,65 (m, 5H), 1,82-2,12 (m, 1H), 2,73-2,97 (m, 2H), 3,16-3,32 (m, 2H), 3,48-3,69 (m, 3H), 4,33-4,57 (m, 3H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,46-7,67 (m, 2H), 7,78-7,96 (m, 4H), 8,37-8,41 (m, 1H). HPLC Rt = 2,496 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{27}N_4O_2$ 391,2134 $(M+H)^+$, encontrado 391,2140. Analizado ($C_{23}H_{26}N_4O_2 \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 176: 1-(4-{[(2,3-Dihidroxi-propil)-metil-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



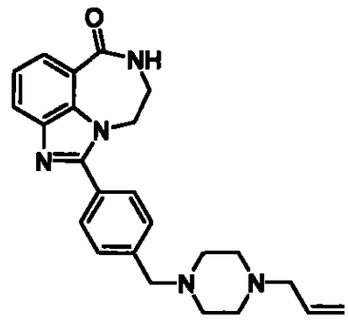
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 36,2 mg (28%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,2 (s, 3H), 2,33-2,46 (m, 1H), 3,42-3,42 (m, 3H), 3,52-3,78 (m, 5H), 4,33-4,57 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,78-7,90 (m, 4H), 8,39-8,43 (m, 1H). HPLC Rt = 2,247 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{25}N_4O_3$ 381,1927 $(M+H)^+$, encontrado 381,1916. Analizado ($C_{21}H_{24}N_4O_3 \cdot 0{,}25\ H_2O$, 0,10 TFA) C, H, N.

Ejemplo 177: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-4-fluoro-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



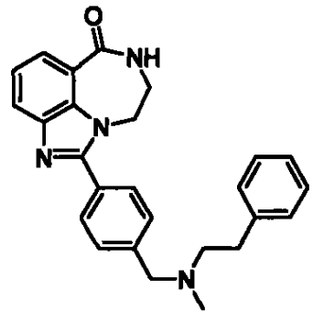
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **172b** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 172. Recibido 50,7 mg (31%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,46-3,64 (m, 6H), (3,81-3,97 (m, 2H), 4,41-1,62 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,74 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,6 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 8,55-8,58 (m, 1H). HPLC Rt = 3,182 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{20}FN_4O$ 363,1621 $(M+H)^+$, encontrado 363,1624. Analizado ($C_{21}H_{19}FN_4O \cdot 0{,}25\,H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 178: 1-[4-(4-Alil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



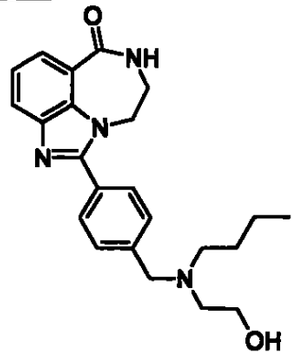
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 65,8 mg (48%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,27-2,53 (m, 4H), 2,72-3,05 (m, 4H), 3,22-3,35 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 4,42-4,59 (m, 2H), 5,36-5,52 (m, 2H), 5,78-5,92 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 4H), 8,41-8,45 (m, 1H). HPLC Rt = 2,506 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_4O$ 402,2294 $(M+H)^+$, encontrado 402,2288. Analizado ($C_{24}H_{27}N_4O \cdot 0{,}80$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 179: 1-{4-[(Metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



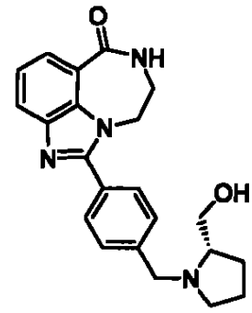
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 47,0 mg (34%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,65-3,15 (m, 4H), 3,27-3,38 (m, 5H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 4,42-4,59 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 6H), 7,89-8,06 (m, 4H), 8,45-8,53 (m, 1H). HPLC Rt = 3,075 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{27}N_4O$ 411,2185 $(M+H)^+$, encontrado 411,2188. Analizado ($C_{26}H_{26}N_4O$·0,60 TFA) C, H, N.

Ejemplo 180: 1-(4-{[Butil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-fenil)-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



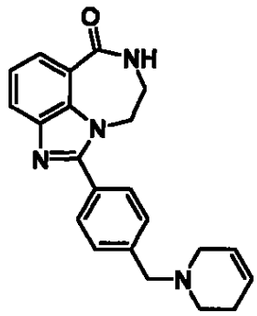
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 32,3 mg (24%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,81-0,94 (m, 3H), 1,16-1,79 (m, 5H), 2,97-3,37 (m, 4H), 3,46-3,83 (m, 4H), 4,24-4,58 (m, 4H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,46-7,66 (m, 2H), 7,77-7,99 (m, 4H), 8,37-8,46 (m, 1H). HPLC Rt = 2,646 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{29}N_4O$ 393,2290 $(M+H)^+$, encontrado 393,2288. Analizado ($C_{23}H_{28}N_4O$·0,60 TFA) C, H, N.

Ejemplo 181: 1-[4-((2S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



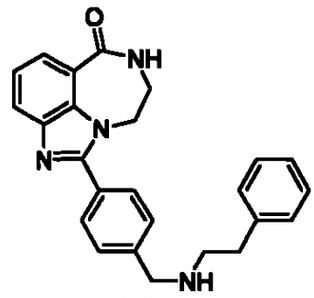
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 31,9 mg (25%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,71-2,20 (m, 4H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,51-3,66 (m, 5H), 4,32-4,51 (m, 3H), 4,58-4,71 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,86-7,99 (m, 4H), 8,42-8,48 (m, 1H). HPLC Rt = 2,443 min. HRMS calculado para $C_{22}H_{25}N_4O_2$ 377,1977 $(M+H)^+$, encontrado 377,1993. Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O_2 \cdot 1,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 182: 1-[4-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-fenil]-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



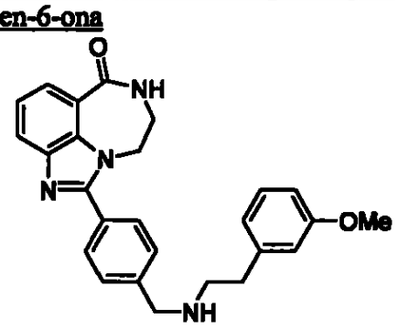
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 48 mg (39%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,14-2,45 (m, 2H), 2,95-3,21 (m, 2H), 3,43-3,82 (m, 4H), 4,17-4,63 (m, 4H), 5,61-5,78 (m, 1H), 5,81-6,06 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,62-7,76 (m, 2H), 7,86-7,99 (m, 4H), 8,41-8,48 (m, 1H). HPLC Rt = 2,610 min. HRMS calculado para $C_{22}H_{23}N_4O$ 359,1872 $(M+H)^+$, encontrado 359,1886. Analizado ($C_{22}H_{22}N_4O \cdot 0,85$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 183: 1-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



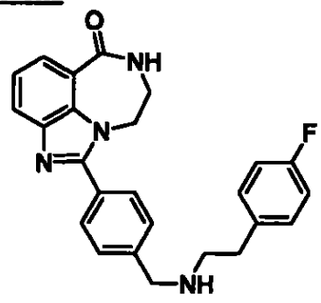
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 188 mg (59%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,83-2,96 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,41-4,52 (m, 3H), 7,12-7,33 (m, 6H,), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,79-7,89 (m, 4H), 8,33-8,41 (m, 1H). HPLC Rt = 2,907 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{25}N_4O$ 397,2028 $(M+H)^+$, encontrado 397,2018. Analizado ($C_{25}H_{24}N_4O \cdot 2,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 184: 1-(4-{[2-(3-Metoxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



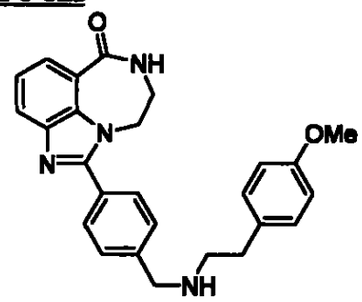
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 148,7 mg (45%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,91-1,98 (m, 2H), 2,91-2,28 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,43-4,50 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 4H), 7,25 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,84-8,98 (m, 4H,), 8,48 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,970 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{27}N_4O_2$ 427,2134 $(M+H)^+$, encontrado 427,2117. Analizado ($C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 185: 1-(4-{[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



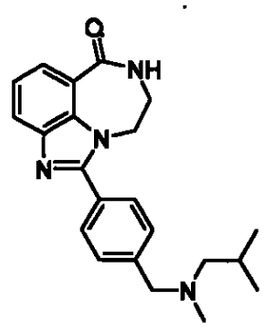
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 132 mg (45%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,02-3,08 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 4,34-4,45 (m, 3H), 4,51-4,59 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,33-7,48 (m, 4H), 7,74 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 8,93-8,07 (m, 4H,), 8,53 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,000 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{24}FN_4O$ 415,1934 $(M+H)^+$, encontrado 415,1914. Analizado ($C_{25}H_{23}FN_4O \cdot 1,6$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 186: 1-(4-{[2-(4-Metoxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-2,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



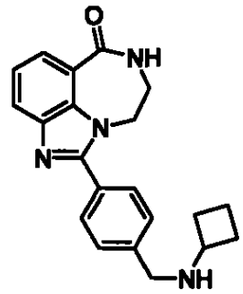
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 163,7 mg (49%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,04-3,13 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 2H), 3,61-3,77 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,45-4,52 (m, 3H), 4,61-4,72 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,87 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 8,06-8,17 (m, 4H,), 8,63 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,970 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{27}N_4O_2$ 427,2134 $(M+H)^+$, encontrado 427,2117. Analizado ($C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 187: 1-{4-[(Isobutil-metil-amino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



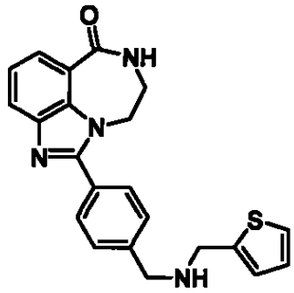
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 64,9 mg (26%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,88-1,01 (m, 6H), 1,81-1,98 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 3H), 2,85-3,02 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 4,32-4,55 (m, 4H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,96-8,14 (m, 4H,), 8,43 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,167 min. HRMS calculado para $C_{22}H_{27}N_4O$ 363,2185 $(M+H)^+$, encontrado 363,2180. Analizado ($C_{22}H_{26}N_4O \cdot 0,75\ H_2O$, 1,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 188: 1-(4-Ciclobutilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



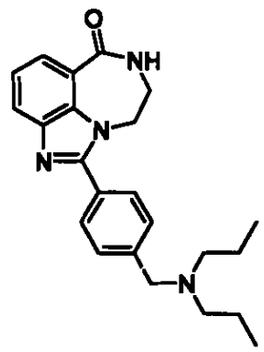
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 58 mg (21%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,71-1,89 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 4H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 2H), 4,39-4,50 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,87-7,96 (m, 4H,), 8,43 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,531 min. HRMS calculado para $C_{22}H_{27}N_4O$ 363,2185 $(M+H)^+$, encontrado 363,2180. Analizado ($C_{22}H_{26}N_4O$·0,75 H_2O, 1,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 189: 1-(4-{[(Tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



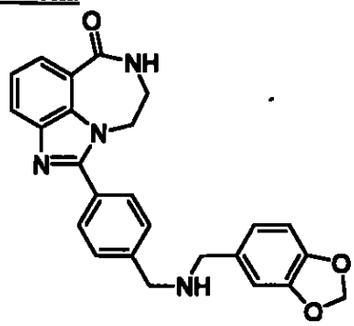
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 63,2 mg (20%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,51-3,59 (m, 2H), 4,24-4,32 (m, 3H), 4,42-4,51 (m, 4H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,28-7,44 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 3H,), 7,78-7,96 (m, 4H), 8,46 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,686 min. LRMS (m/z) 389 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{20}N_4OS$·2,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 190: 1-(4-Dipropilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



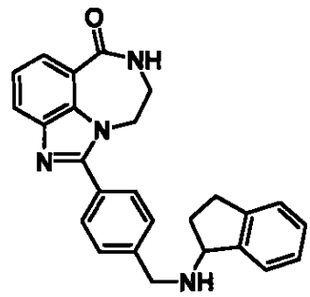
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 56,3 mg (17%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,90 (t, 6H, *J* = 7,5 Hz), 1,67-1,77 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 2H), 4,41-4,51 (m, 4H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 8,46 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,844 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{29}N_4O$ 377,2341 $(M+H)^+$, encontrado 377,2336. Analizado $(C_{23}H_{28}N_4O \cdot 0{,}58\ H_2O$, 2,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 191: 1-(4-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



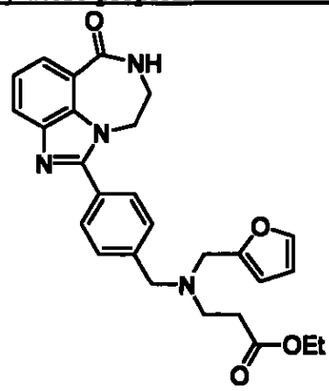
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 154,8 mg (15%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,51-3,59 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,22-4,31 (m, 3H), 4,43-4,50 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,89-7,96 (m, 4H), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,839 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{23}N_4O_3$ 477,1770 $(M+H)^+$, encontrado 477,1770. Analizado $(C_{25}H_{22}N_4O_3 \cdot 2{,}25$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 192: 1-[4-(Indan-1-ilaminometil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



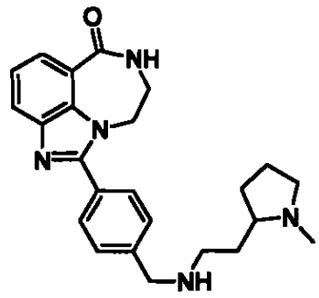
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 75 mg (24%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,14-2,24 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 4,19-4,36 (m, 5H), 4,69-4,81 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,74-7,83 (m, 4H), 8,33 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,927 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{25}N_4O$ 409,2028 $(M+H)^+$, encontrado 409,2030. Analizado ($C_{26}H_{24}N_4O \cdot 1{,}9$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 193: 3-{[4-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-bencilo]-furan-2-ilmetil-amino}-ácido propiónico éster etílico



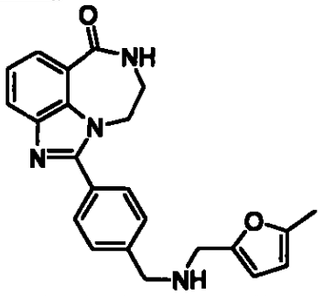
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 55,6 mg (16%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,17 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 2,53-2,77 (m, 2H), 2,93-3,13 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 4,06 (q, 2H, *J* = 8,1 Hz), 4,15-4,47 (m, 6H), 6,53-6,66 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,67-7,92 (m, 7H) 8,45 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,008 min. HRMS calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_4$ 473,2189 $(M+H)^+$, encontrado 473,2208. Analizado ($C_{27}H_{28}N_4O_4 \cdot 1{,}75$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 194: 1-(4-{[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



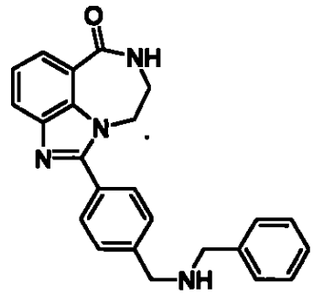
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 57,9 mg (15%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,53-1,69 (m, 2H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,97-3,13 (m, 2H), 3,24-3,38 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 3H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,41-4,58 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,89-8,02 (m, 4H), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,351 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{30}N_5O$ 404,2450 $(M+H)^+$, encontrado 404,2456. Analizado ($C_{24}H_{29}N_5O \cdot 3{,}25$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 195: 1-(4-{[(5-Metil-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



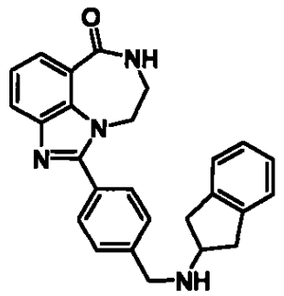
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 64,7 mg (24%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,30 (s, 3H), 3,49-3,59 (m,3H), 4,19-4,33 (m, 4H), 4,41-4,51 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,88-7,95 (m, 4H), 8,46 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,713 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_4O_2$ 387,1821 $(M+H)^+$, encontrado 387,1817. Analizado ($C_{23}H_{22}N_4O_2 \cdot 1{,}25$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 196: 1-[4-(Bencilamino-metil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



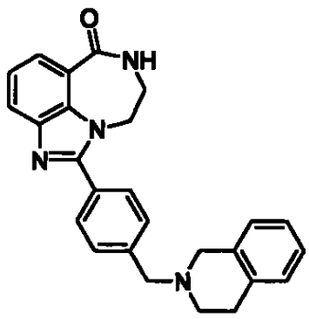
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 73,9 mg (26%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,51-3,59 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 3H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,47-4,50 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,89-7,96 (m, 4H), 8,46 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,470 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{23}N_4O$ 383,1866 $(M+H)^+$, encontrado 383,1883. Analizado ($C_{24}H_{22}N_4O \cdot 0,5\ H_2O$, 1,5 TFA) C, H, N.

Ejemplo 197: 1-[4-(Indan-2-ilaminometil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



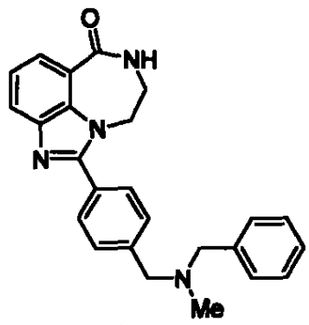
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amaina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 138,9 mg (%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,13-3,21 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 2H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,43-4,50 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,74 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,554 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{25}N_4O$ 409,2023 $(M+H)^+$, encontrado 409,2034. Analizado ($C_{26}H_{24}N_4O \cdot 2,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 198: 1-[4-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



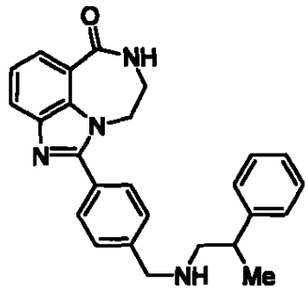
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 142,4 mg (44%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,09-3,17 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 2H), 4,47-4,54 (m, 2H), 4,55-4,63 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,89-7,94 (m, 2H), 7,99 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,336 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{25}N_4O$ 409,2023 $(M+H)^+$, encontrado 409,2015. Analizado ($C_{26}H_{24}N_4O \cdot 2,0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 199: 1-[4-(Bencil-metil-amino-metil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



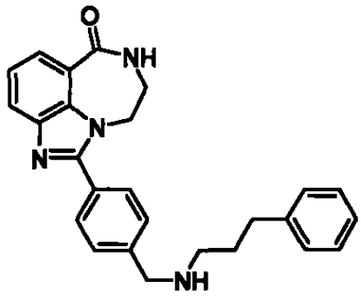
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 197,6 mg (62%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,61 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 4,22-4,40 (m, 2H), 4,45-4,62 (m, 4H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,333 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{25}N_4O$ 397,2023 encontrado 397,2035. Analizado ($C_{25}H_{24}N_4O \cdot 0{,}25\ H_2O$, 2,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 200: 1-{4-[(2-Fenil-propilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



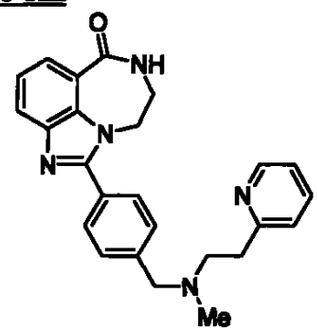
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 108,2 mg (33%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,28 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 3H), 3,51-3,59 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,42-4,50 (m, 3H), 7,25-7,41 (m, 6H), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,88-7,96 (m, 4H), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,248 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{27}N_4O$ 411,2179 $(M+H)^+$, encontrado 411,2193. Analizado ($C_{26}H_{26}N_4O \cdot 2{,}0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 201: 1-{4-[(3-Fenil-propilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



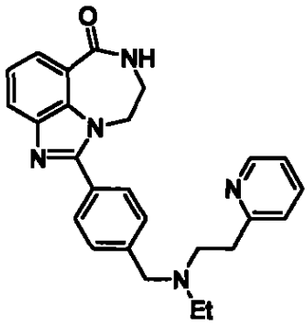
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 73,2 mg (22%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,90-2,00 (m, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 4,40-4,51 (m, 3H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,88-7,96 (m, 4H), 8,47 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,092 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{27}N_4O$ 411,2179 $(M+H)^+$, encontrado 411,2186. Analizado ($C_{26}H_{26}N_4O$·2,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 202: 1-(4-{[Metil-(2-piridin-2-il-etil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



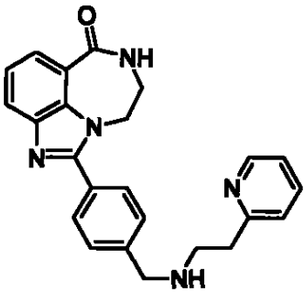
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 16,2 mg (6%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,51 (s, 3H), 3,27-3,46 (m, 4H), 3,55-3,67 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,48-4,59 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,54-7,75 (m, 3H), 7,84-8,11 (m, 6H), 8,50 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,174 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{26}N_5O$ 412,2132 $(M+H)^+$, encontrado 412,2139. Analizado ($C_{25}H_{25}N_5O$·1,0 H_2O, 3,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 203: 1-(4-{[Etil-(2-piridin-2-il-etil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



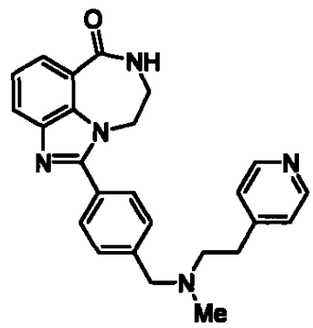
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 14 mg (4%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,06-1,23 (m, 3H), 2,62-2,79 (m, 4H), 3,53-3,67 (m, 4H), 3,87-3,98 (m, 2H), 4,46-4,58 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 3H), 7,82-8,00 (m, 6H), 8,48 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,214 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{28}N_5O$ 426,2288 $(M+H)^+$, encontrado 426,2285. Analizado ($C_{26}H_{27}N_5O \cdot 0{,}5\ H_2O$, 3,0 TFA) C, H, N.

Ejemplo 204: 1-{4-[(2-Bencil-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



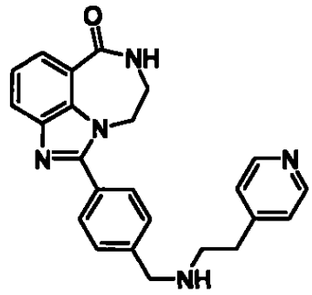
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 15,8 mg (5%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,13-3,21 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 4,32-4,39 (m, 3H), 4,44-4,49 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,67-7,83 (m, 1H), 7,89-7,98 (m, 4H), 8,47 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H). HPLC Rt = 2,506 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{24}N_5O$ 398,1975 $(M+H)^+$, encontrado 398,1969. Analizado ($C_{24}H_{23}N_5O \cdot 0{,}5\ H_2O$, 2,25 TFA) C, H, N.

Ejemplo 205: 1-(4-{[Metil-(2-bencil-4-il-etil)-amino]-metil}-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



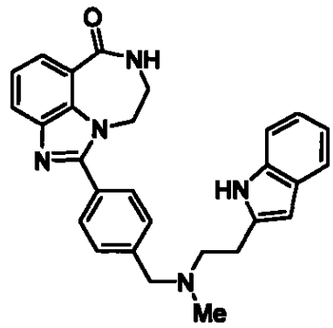
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 5,4 mg (5%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,93-3,23 (m, 3H), 3,24-3,87 (m, 8H), 3,88-4,15 (m, 2H), 4,44-4,49 (m, 2H), 7,06-8,01 (m, 9H), 8,54 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,275 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{26}N_5O$ 412,2132 $(M+H)^+$, encontrado 412,2124. Analizado ($C_{25}H_{25}N_5O \cdot 0{,}5\ H_2O$, 3,5 TFA) C, H, N.

Ejemplo 206: 1-{4-[(2-Bencil-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



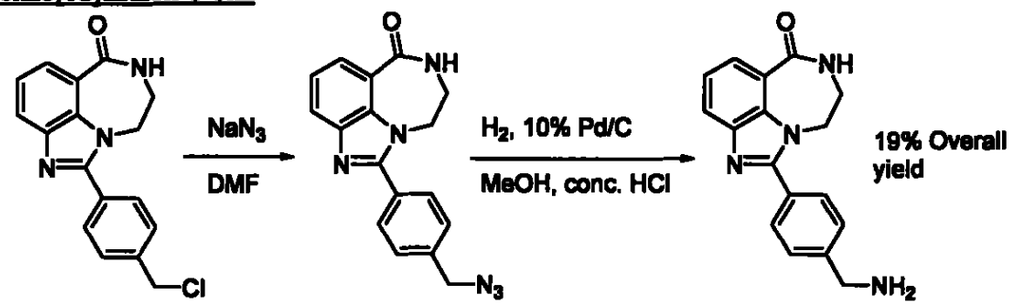
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 11,6 mg (3%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,75-2,89 (m, 4H), 3,48-3,57 (m, 3H), 3,84-3,89 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,87 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 8,38-8,48 (m, 3H). HPLC Rt = 2,346 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{24}N_5O$ 398,1975 encontrado 398,1969. Analizado ($C_{24}H_{23}N_5O \cdot 0{,}75\ H_2O$, 3,25 TFA) C, H, N.

Ejemplo 207: 1-[4-({[2-(1H-Indol-2-il)-etil]-metil-amino}-metil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 18,8 mg (5%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,32 (s, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,04 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz),), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,36 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,45 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,88 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,170 min. HRMS calculado para $C_{28}H_{28}N_5O$ 450,2288 $(M+H)^+$, encontrado 450,2279. Analizado ($C_{28}H_{27}N_5O \cdot 1{,}0\ H_2O$, 2,5 TFA) C, H, N.

Ejemplo 208-209: 1-(4-Aminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



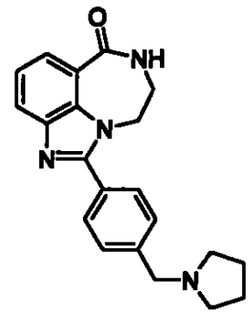
171a **208** **209**

(208) - 1-(4-Azidometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
1-(4-Clorometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (0,24 g, 0,77 mmol) fueron agitados en DMF (8 mL) con azida sódica (0,050 g, 0,77 mmol) por tres horas. El solvente fue removido mediante evaporación y el producto fue utilizado sin purificación adicional.
IR (KBr) 3204, 3096, 2229, 1654, 1600, 1603, 1319, 1139 cm^{-1}, ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,50-3,58 (m, 2H), 4,43-4,50 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz),), 7,86-7,94 (m, 4H), 8,44 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,059min.

(209)-El compuesto titular
El 1-(4-azidometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona bruto de arriba fue disuelto en 10 mL de 9:1 CH_3OH/HCl(conc.) y colocado en un agitador Parr bajo una atmósfera de H_2 (60 psi) con 200 mg 10% Pd/C. Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite®, el solvente fue reducido y el residuo fue purificado mediante RP-HPLC prep. Recibido 49,0 mg (19%).

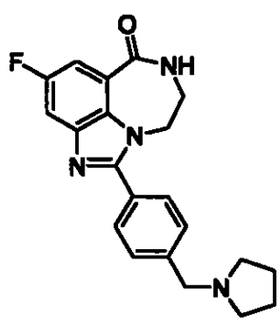
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,46-3,54 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,36-4,43 (m, 2H), 7,32 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz),), 7,81-7,90 (m, 4H), 8,17 (br s, 2H), 8,40 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,109 min. HRMS calculado para $C_{17}H_{17}N_4O$ 293,1406 $(M+H)^+$, encontrado 293,1397. Analizado ($C_{17}H_{16}N_4O \cdot 0{,}5\ H_2O$, 1,75 TFA) C, H, N.

Ejemplo 210: 1-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



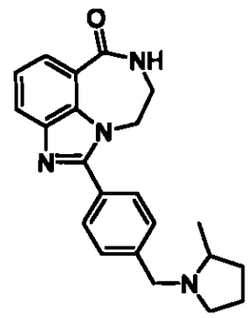
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 145,0 mg (41%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,69-1,76 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz),), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,501 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_4O$ 347,1866 $(M+H)^+$, encontrado 347,1877. Analizado ($C_{21}H_{22}N_4O \cdot 0{,}25$ EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 211: 4-Fluoro-1-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



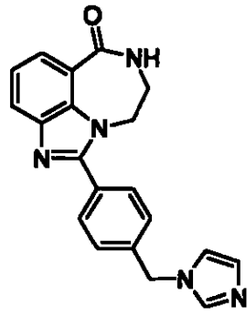
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **172b** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 172. Recibido 180,0 mg (47%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,69-1,75 (m, 4H), 2,44-2,48 (m, 4H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,59 (dd, 1H, *J* = 10,7; 2,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 9,0; 2,6 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,57 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,560 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{22}FN_4O$ 365,1772 $(M+H)^+$, encontrado 365,1759. Analizado ($C_{21}H_{21}FN_4O \cdot 0{,}1$ EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 212: 1-[4-(2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



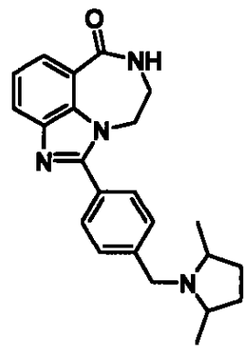
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 155,7 mg (67%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,12 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1,33-1,39 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 3,24 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 3,50-3,57 (m, 2H), 4,05 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 4,43-4,49 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,622 min. LRMS (m/z) 361 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 213: 1-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



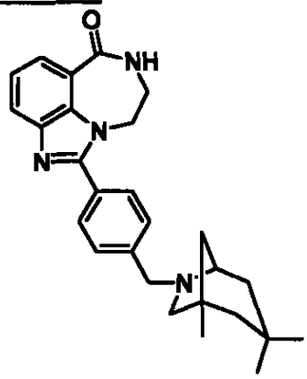
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 141 mg (26%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,48-3,57 (m, 2H), 3,40-4,48 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,88-7,93 (m, 4H), 8,45 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 9,29 (s, 1H). HPLC Rt = 2,410 min. HRMS calculado para $C_{20}H_{18}N_5O$ 344,1506 $(M+H)^+$, encontrado 344,1517. Analizado ($C_{20}H_{17}N_5O \cdot 2{,}0$ TFA) C, H, N.

Ejemplo 214: 1-[4-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



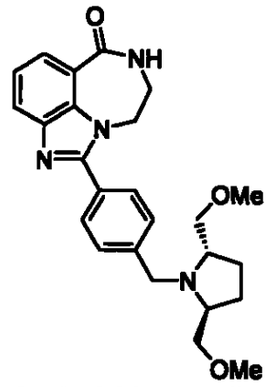
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 153,7 mg (43%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,98 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,54-2,73 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,42-4,48 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,84-7,89 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,646 min. LRMS (m/z) 375 (M+H). Analizado ($C_{23}H_{26}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 215: 1-[4-(1,3,3-Trimetil-6-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



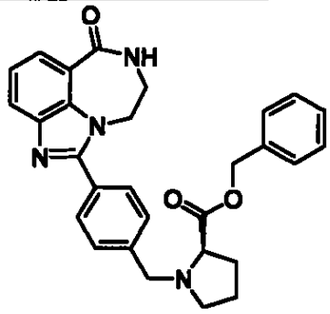
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 155,3 mg (36%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,88 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,31 (t, 2H, *J* = 10,3 Hz), 1,30-1,43 (m, 5H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 2,12 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 2,91 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 3,04 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,75 (d, 1H, *J* = 14,2 Hz), 3,89 (d, 1H, *J* = 14,2 Hz), 4,42-4,49 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,256 min. LRMS (m/z) 429 (M+H). Analizado ($C_{27}H_{32}N_4O \cdot 0{,}5\ CH_3OH$) C, H, N.

Ejemplo 216: 1-[4-((2S,5S)-2,5-Bis-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



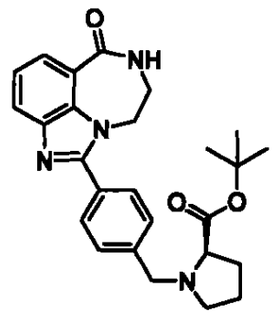
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 123 mg (29%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,50-1,63 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,23-3,37 (m, 10H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,93 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 4,05 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 4,43-4,49 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,819 min. LRMS (m/z) 435 (M+H). Analizado ($C_{25}H_{30}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 217: (R)-1-[4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-bencil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico éster bencílico



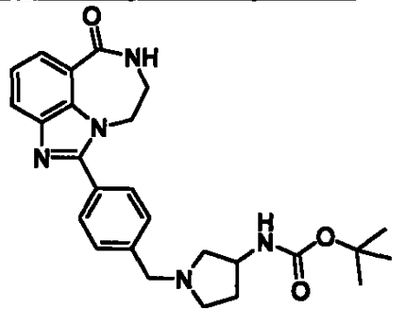
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 192,3 mg (41%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,74-1,91 (m, 3H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,61 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 3,98 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 4,40-4,48 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,214 min. LRMS (m/z) 481 (M+H). Analizado ($C_{29}H_{28}N_4O_3$) C, H, N.

Ejemplo 218: (R)-1-[4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-bencil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico éster terc-butílico



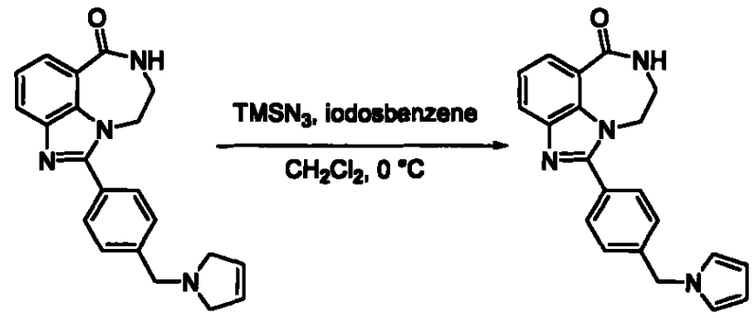
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 24,7mg (5%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,41 (s, 9H), 1,72-1,85 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,61(d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 3,98 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 4,42-4,50 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,958 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{31}N_4O_3$ 447,2391 $(M+H)^+$, encontrado 447,2377. Analizado ($C_{26}H_{30}N_4O_3 \cdot 0{,}5\ H_2O$, 0,75 TFA) C, H, N.

Ejemplo 219: {1-[4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-bencil]-pirrolidin-3-il}-ácido carbámico éster terc-butílico



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 39,8 mg (9%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,36 (s, 9H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 2H), 6,93 (br s, 1H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,968 min. HRMS calculado para $C_{26}H_{32}N_5O_3$ 461,2519 $(M+H)^+$, encontrado 461,2500. Analizado ($C_{26}H_{31}N_5O_3 \cdot 0{,}5$ Acetona) C, H, N.

Ejemplo 220: 1-(4-Pirrol-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

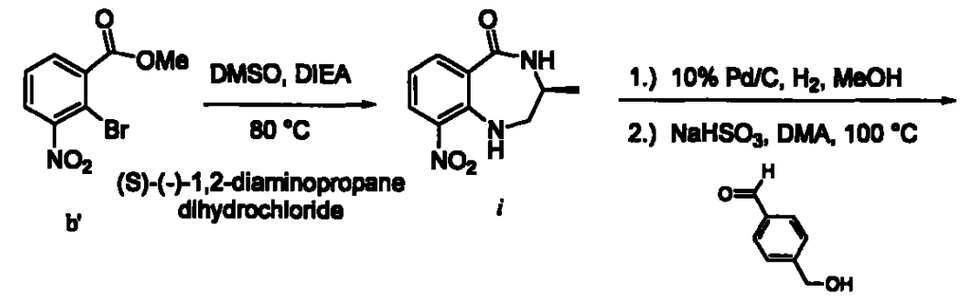


171 220

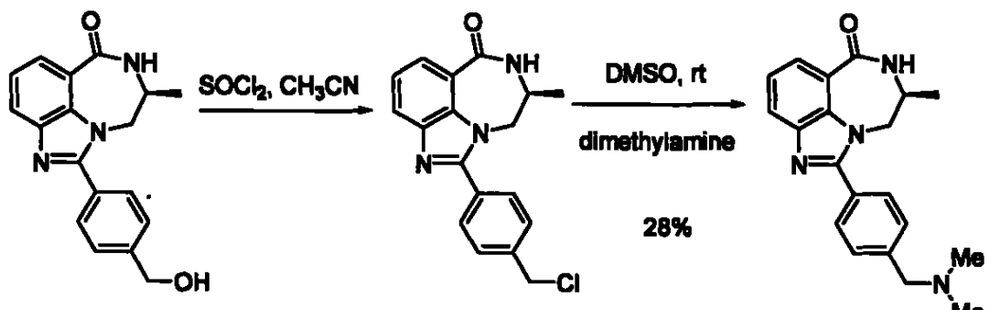
A una solución de 1-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (32,4 mg, 0,09 mmol, Ejemplo 171) en 2 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, le fueron agregados yodosobenceno (41,4 mg, 0,19 mmol) y azidotrimetilsilano (25 µL, 0,19 mmol). Esta mezcla luego fue agitada a temperatura ambiental por 1 hora. El solvente fue removido y el residuo fue purificado por HPLC prep. Recibido 20,1 mg (55%).

^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 3,46-3,54 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,05 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz), 6,87 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,81-7,90 (m, 4H), 8,41 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,349 min. HRMS calculado para $C_{21}H_{19}N_4O$ 443,1553 $(M+H)^+$, encontrado 443,1558. Analizado ($C_{21}H_{18}N_4O \cdot 0{,}5$ Acetona, 0,45 TFA) C, H, N.

Ejemplo 221: (S)-1-(4-Dimetilaminometil-fenil)-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



b' *i*



221a 221b 221

(f') (S)-3-Metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

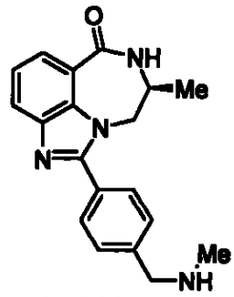
Una suspensión de 10,1 g del intermedio **b'** (38,4 mmol, Ejemplo 2), (S)-(-)-1,2-diaminopropano diclorhidrato (5,65 g, 38,4 mmol) y DIEA (22 mL, 126 mmol) en 130 mL de DMSO fue calentada a 80 °C por 16 horas. Luego la reacción fue concentrada *in vacuo*. Al aceite bruto resultante le fue agregado 200 mL de 1,0 M $NaHSO_4$. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas. A continuación el producto fue purificado mediante la cromatografía flash del gel sílice eluyéndolo con 2-5% $MeOH/CH_2Cl_2$ para producir 3,60 g (42%) de un sólido amarillo/anaranjado.
mp = 215-216 °C; IR (KBr) 3360, 3179, 3040, 2922, 1654, 1599, 1510, 1451, 1438, 1387, 1263, 1193, 1113, 1092, 891 740, 647 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,35 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 3,50-3,90 (m, 3H), 6,38 (br s, 1H), 6,77 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,34-8,46 (m, 2H), 9,04 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,351 min. LRMS (m/z) 222 (M+H). Analizado ($C_{10}H_{11}N_3O_3$) C, H, N.

(221a) (S)-1-(4-Hidroximetil-fenil)-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Una muestra de (S)-3-metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (2,00 g. 9,04 mmol) fue reducida como en el Ejemplo 2, con la excepción de utilizar MeOH como el solvente. La diamina resultante fue ciclisada para producir un alcohol bencílico **221a** como descrito en el Ejemplo 19. Recibido 2,30 g (82% total).
mp = 268-270 °C; IR (KBr) 3199, 1654, 1482, 1438, 1389, 1332, 750 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,19 (d, 3H, *J* = 6,1 Hz), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, *J* = 13,0 Hz), 4,45 (dd, 1H, *J* = 13,0, 7,8 Hz), 4,61 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 5,33 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,29 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz). HPLC Rt = 2,543 min. LRMS (m/z) 308 (M+H). Analizado ($C_{18}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

(221b) (S)-1-(4-Clorometil-fenil)-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
El alcohol bencílico **221a** fue convertido a un cloruro de bencilo bruto **221b** como descrito en el Ejemplo 171.
HPLC Rt = 3,233 min.

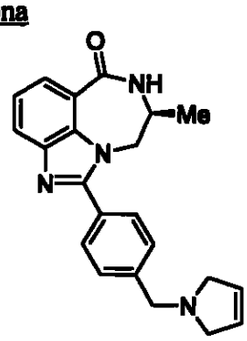
(221) El compuesto titular
Este compuesto fue una síntesis del cloruro **221b** y de la amina adecuada como descrito en el Ejemplo 171. Recibido 61,7 mg (20%)
^1H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,16-1,24 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,27-4,49 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,28 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,471 min. LRMS (m/z) 335 (M+H). Analizado ($C_{20}H_{22}N_4O$·0,6 H_2O) C, H, N.

<u>Ejemplo 222: (S)-8-Metil-1-(4-metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona</u>



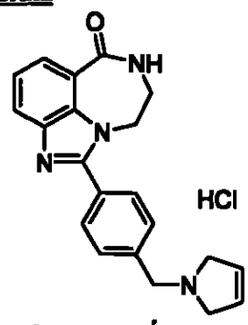
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **221b** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 87,9 mg (35%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,16-1,23 (m, 3H), 2,60-2,65 (m, 3H), 3,81-3,94 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 3H), 4,44-4,51 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,88-7,95 (m, 4H), 8,33 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,315 min. LRMS (m/z) 321 (M+H). Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O$·2 TFA) C, H, N.

Ejemplo 223: (S)-1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **221b** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 173 mg (63%) ^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 1,17-1,24 (m, 3H), 3,84-3,93 (m, 1H), 4,01-4,19 (m, 4H), 4,24-4,53 (m, 2H), 4,57-4,63 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,89-7,93 (m, 2H),), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 8,34 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,554 min. LRMS (m/z) 359 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{22}N_4O$·0,5 H_2O, 2 TFA) C, H, N.

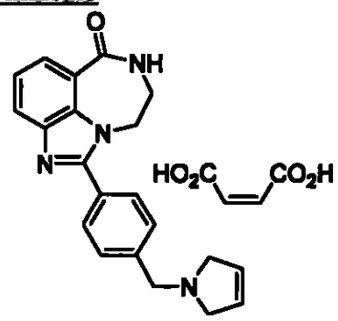
Ejemplo 224: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona, sal clorhidrata



MÉTODO GENERAL PARA LA FORMACIÓN DE LA SAL DE AMINA:

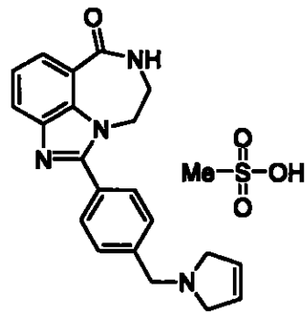
A una solución de 1-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona (40 mg, 0,12 mmol) en 5 mL MeOH, le fue agregada (1,13 mL, 0,12 mmol) 0,10 N HCl. El solvente fue eliminado y el residuo fue liofilizado partiendo de acetonitrilo y agua. Recibido 39,4 mg (84%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,50-3,59 (m, 2H), 3,88-4,12 (m, 4H), 4,42-4,57 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,86-7,98 (m, 4H),), 8,45 (br s, 1H), 11,41 br s, 1H). HPLC Rt = 2,527 min. LRMS (m/z) 345 (M+H). Analizado ($C_{21}H_{20}N_4O$·1,0 HCl, 1,25 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 225: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona, sal de maleato



Este compuesto fue preparado partiendo de 1-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona [Ejemplo 171] y de ácido maleico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 224. Recibido 42,3 mg (75%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 3,51-3,59 (m, 2H), 3,90-4,07 (m, 4H), 4,43-4,55 (m, 4H), 5,94 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,86-7,98 (m, 4H),), 8,45 (br s, 1H), 10,65 (br s, 2H). HPLC Rt = 2,521 min. LRMS (m/z) 345 (M+H). Analizado ($C_{21}H_{20}N_4O$· 1 $C_4H_4O_4$, 1,5 H_2O) C, H, N.

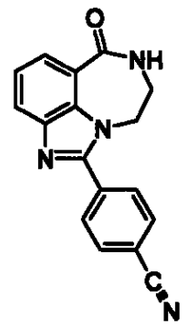
Ejemplo 226: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona, sal de ácido metanosulfónico



Este compuesto fue preparado partiendo de 1-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona [Ejemplo 171] y del ácido metanosulfónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 224. Recibido 42,3 mg (75%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,29 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,90-4,14 (m, 4H), 4,43-4,60 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,74 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,86-7,92 (m, 2H),

7,96 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,45 (br s, 1H), 10,52 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,525 min. LRMS (m/z) 345 (M+H). Analizado ($C_{21}H_{20}N_4O \cdot 1{,}0\ CH_4O_3S, 1{,}25\ H_2O$) C, H, N.

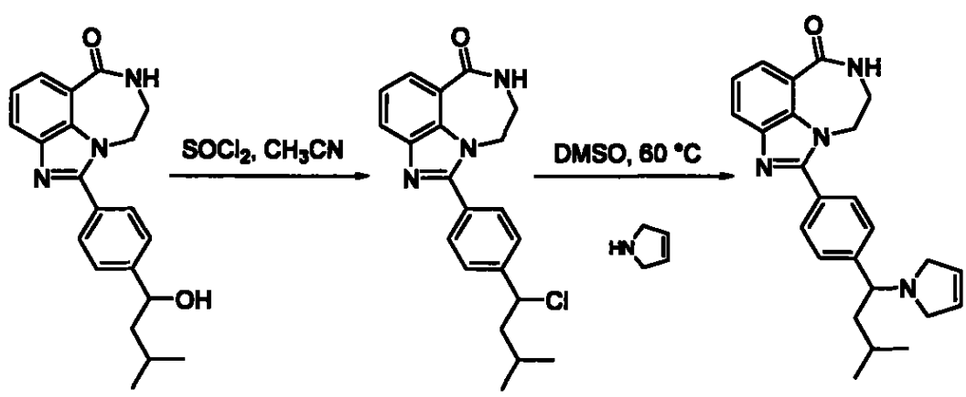
Ejemplo 227: 4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-benzonitrilo



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio diamina g (del Ejemplo 2) y de 4-cianobenzaldehído según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 19. Recibido 316,7 mg (57%)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,49-3,58 (m, 2H), 4,44-4,52 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,06 (m, 4H), 8,45 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,842 min. LRMS (m/z) 289 (M+H). Analizado ($C_{17}H_{12}N_4O \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 228-229: 1-{4-[1-(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-3-metil-butil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



228 **229a** **229**

(228) 1-[4-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio diamina g (del Ejemplo 2) y de 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzaldehído según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 19. Recibido 8,36g (91%)

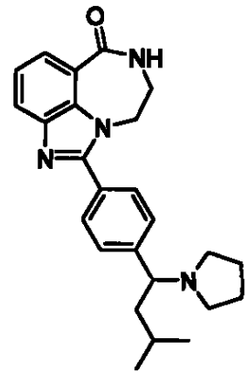
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0,89-0,95 (s, 6H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 2H), 4,64-4,70 (m, 1H), 5,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84-

7,90 (m, 2H), 8,41 (br s, 1H), 10,52 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,171 min. LRMS (m/z) 350 (M+H). Analizado ($C_{21}H_{23}N_3O_2$) C, H, N.

(229a) 1-[4-(1-Cloro-3-metil-butil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **228** y del cloruro de tionilo según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 171. Recibido 8,36g (91%)
LRMS (m/z) 368 (M+H).

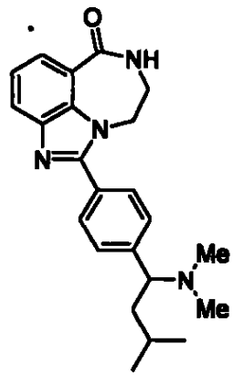
(229) El compuesto titular
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **229a** y de 6 equivalentes de 3-pirrolina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 171, con la excepción de ser calentado a 60 °C. Recibido 83,3mg (30%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,90 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,91 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,11-1,25 (m, 1H), 1,59-1,76 (m, 2H), 3,35-3,68 (m, 7H), 4,42-4,52 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,79-7,89 (m, 4H), 8,42 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,034 min. LRMS (m/z) 401 (M+H). Analizado ($C_{25}H_{28}N_4O \cdot 0{,}3\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 230: 1-[4-(3-Metil-1-pirrolidin-1-il-butil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



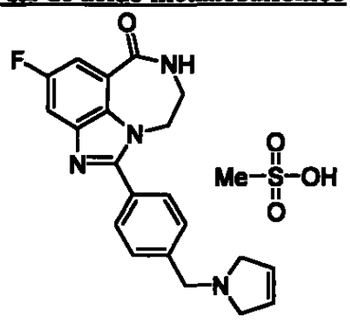
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **229a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 229. Recibido 118mg (43%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,80 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,57-1,79 (m, 6H), 2,21-2,33 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,42 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,029 min. LRMS (m/z) 403 (M+H). Analizado ($C_{25}H_{30}N_4O \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 231: 1-[4-(Dimetilamino-metil-butil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **229a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 229. Recibido 85,1mg (33%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 0,85 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,69-7,80 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,42 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,869 min. LRMS (m/z) 377 (M+H). Analizado ($C_{23}H_{28}N_4O \cdot 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

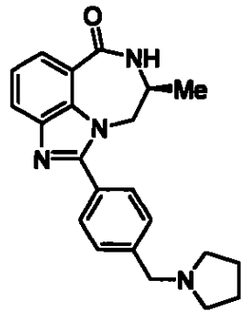
Ejemplo 232: 1-[4-(2,5-Dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-4-fluoro-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona, sal de ácido metanosulfónico



Este compuesto fue preparado partiendo de 1-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-4-fluoro-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona [Ejemplo 177] y de ácido metanosulfónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 224. Recibido 577,9 mg (90%)
^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ 2,31 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 4H), 4,44-4,50 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 7,64 (dd, 1H, *J* = 10,6, 2,6 Hz), 7,75-7,81 (m, 3H), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 8,63 (br s, 1H), 10,57 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,813 min. LRMS (m/z) 363 (M+H). Analizado ($C_{21}H_{19}FN_4O \cdot 1{,}0\ CH_4O_3S,\ 0{,}25\ H_2O$) C, H, N.

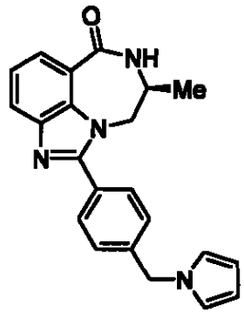
Los siguientes Ejemplos 233-247 fueron preparados utilizando los procedimientos parecidos a esos descritos en los Ejemplos 1-232 siguiendo los Métodos Generales descritos aquí anteriormente.

Ejemplo 233: (S)-8-Metil-1-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen -6-ona



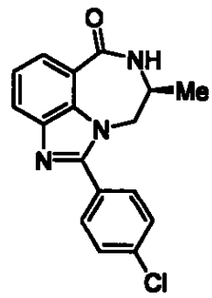
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **221b** y de pirrolidina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171, con la excepción del uso de acetonitrilo como el solvente. Recibido 50 mg (11%).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,20 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,68-1,87 (m, 4H), 2,43-2,57 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,81-3,93 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,46 (dd, 1H, J = 13,2, 7,8 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,85-7,95 (m, 2H), 8,29 (d, 1H, J = 4,2 Hz). LRMS (m/z) 361 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O \cdot 0{,}2\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 234: (S)-8-Metil-1-(4-pirrol-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



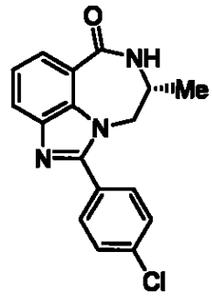
Este compuesto fue aislado en forma de un producto secundario durante la formación del Ejemplo 223. Recibido 50 mg (3%).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 3,78-3,90 (m 1H), 4,27 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 4,44 (dd, 1H, J = 13,2, 7,8 Hz), 5,22 (s, 2H), 6,06 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,88 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,79-7,92 (m, 4H), 8,29 (d, 1H, J = 4,31 Hz). HRMS calculado para $C_{22}H_{21}N_4O$ 357,1710 $(M+H)^+$, encontrado 357,1711.

Ejemplo 235: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



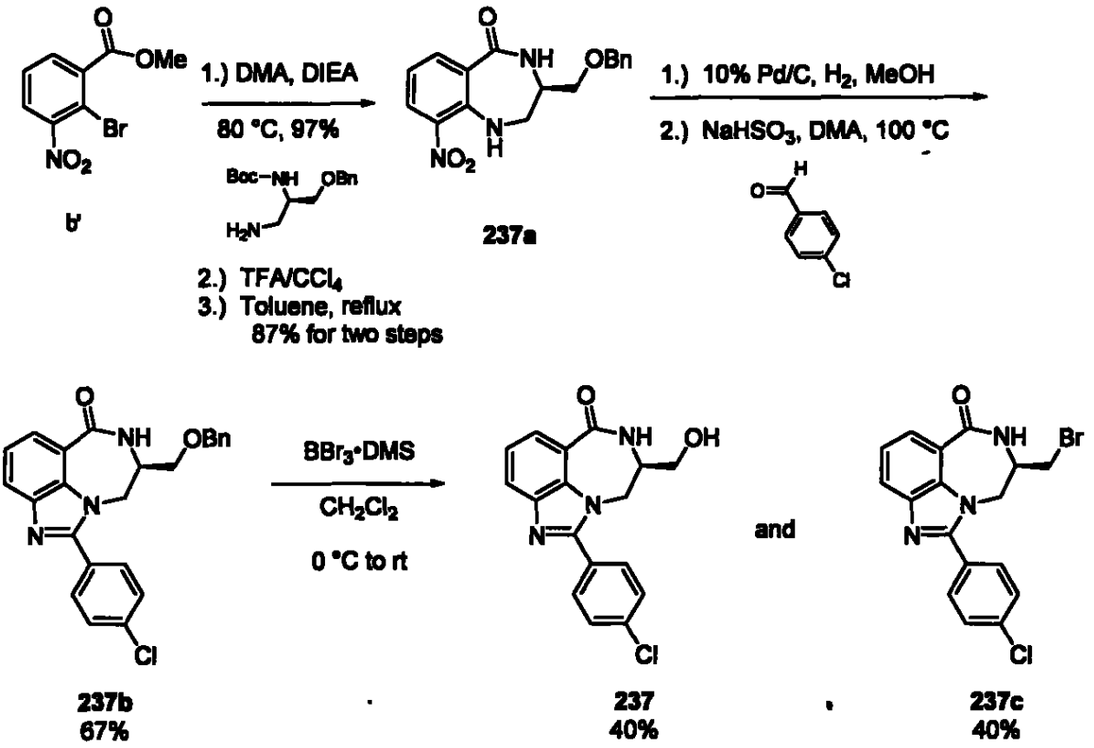
Este compuesto fue preparado partiendo de (S)-3-metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (f') y 4-clorobencialdehído, mediante la reducción y ciclización, como descrito en el Ejemplo 221. Recibido 35 mg (7%).
mp = 244-246 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 1,20 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 3,77-3,93 (m, 1H), 4,29 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,45 (dd, 1H, J = 13,0, 7,9 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,82-7,96 (m, 4H), 8,33 (br s, 1H). HPLC Rt = 3,217 min. LRMS (m/z) 312 (M+H). Analizado ($C_{17}H_{14}ClN_3O$) C, H, Cl, N.

Ejemplo 236: (R)-1-(4-Cloro-fenil)-8-metil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto, el enantiómero del Ejemplo 235, fue preparado partiendo de (R)-3-metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y de 4-clorobencialdehído como descrito en el Ejemplo 235. Recibido 210 mg (37%).
LRMS (m/z) 312 (M+H). Analizado ($C_{17}H_{14}ClN_3O$·0,10 CH_2Cl_2, 0,05 Hexanos) C, H, Cl, N.

Ejemplo 237: (R)-1-(4-Cloro-fenil)-8-hidroximetil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



(237a) (R)-3-Benciloximetil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

Una suspensión de 2,23 g del intermedio b' (8,57 mmol, Ejemplo 2), ((R)-2-amino-1-benciloximetil-etil)-ácido carbámico éster terc-butílico (2,40 g, 8,56 mmol) y de DIEA (2,5 mL, 14,4 mmol) en 50 mL de DMA fue calentada a 80 °C durante una noche. La reacción bruta fue agregada a 500 mL de 1,0 M NaH_2PO_4 y la capa acuosa fue extraída con 1:1 Et_2O/Hexanos (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas. Luego el producto fue purificado mediante la cromatografía flash de gel sílice eluyéndolo con 5% t-BuOMe/(1:1CH_2Cl_2/Hexanos) para producir 3,81 g (97%) de 2-((R)-3-benciloxi-2-terc-butoxicarbonilamino-propilamino)-3-nitro-ácido benzoico éster metílico en forma de un aceite amarillo. [Primer intermedio] IR (KBr) 3314, 2977, 1715, 1694, 1606, 1531, 1505, 1366, 1348, 1260, 1165, 1120, 741 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,41 (s, 9H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (br s, 1H), 4,43-4,54 (m, 2H), 4,92 (br d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,69 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,96-8,05 (m, 2H), 8,57 (br s, 1H). HPLC Rt = 5,030 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{29}N_3NaO_7$ 482,1903 $(M+Na)^+$, encontrado 482,1901. Analizado ($C_{10}H_{11}N_3O_3$) C, H, N.

El grupo protector Boc fue removido al tratar el éster derivado con 75 mL de 1:1 TFA/CCl_4 por 2 horas a temperatura ambiental. A continuación la reacción fue concentrada, suspendida en 250 mL de amortiguador de fosfato pH 7 y la amina fue extraída mediante $CHCl_3$ (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas para producir 3,25 g de amina bruta en forma de un sólido amarillo claro. [HRMS calculado para $C_{18}H_{22}N_3O_5$ 360,1559 $(M+H)^+$, encontrado

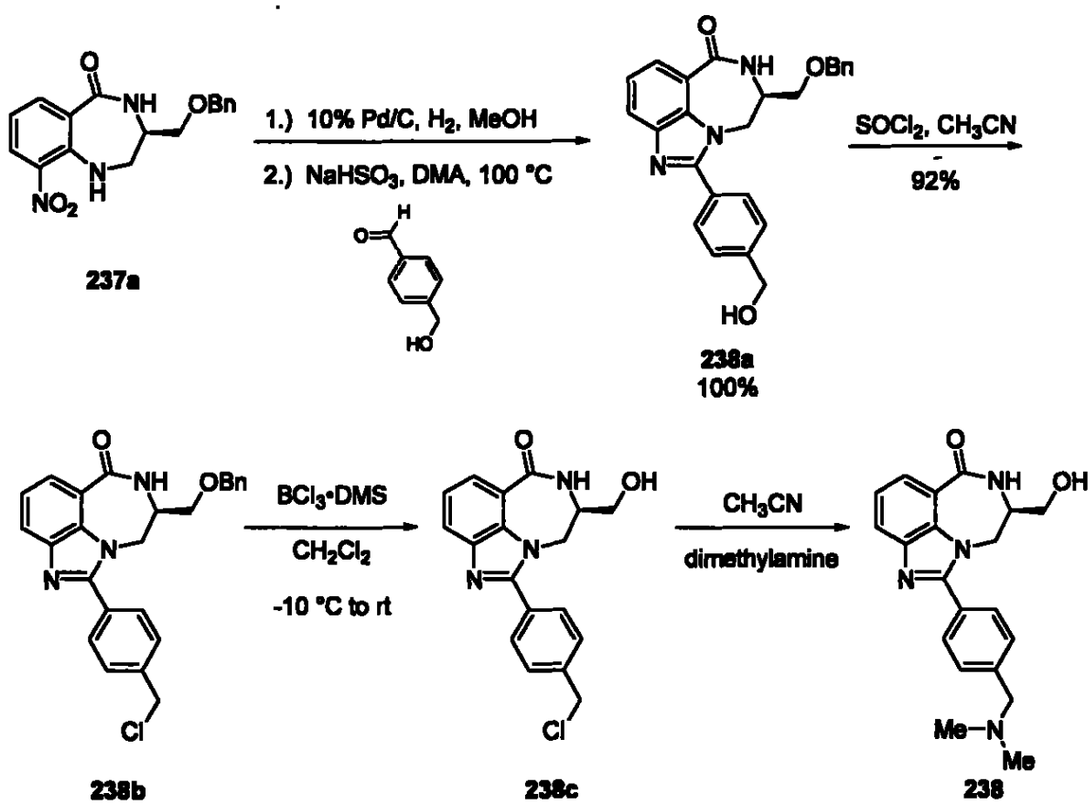
360,1557.] Este compuesto fue ciclisado al producto final mediante un reflujo en 150 mL de tolueno durante una noche. La concentración produjo 2,33 g de **237a** en forma de un sólido rojo/anaranjado.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,48 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,60-3,75 (m, 3H), 4,46-4,56 (m, 2H), 6,76 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20-7,36 (m, 5H), 8,21-8,34 (m, 3H), 8,79 (br s,1H). HPLC Rt = 4,441 min. LRMS (m/z) 328 (M+H). Analizado ($C_{17}H_{17}N_3O_4$•0,60 H_2O) C, H, N.

(237b) (R)-8-Benciloximetil-1-(4-cloro-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona AG-14523
Este compuesto fue preparado partiendo de (R)-3-benciloximetil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y de 4-clorobencialdehído, a través de la reducción y ciclización, como descrito en el Ejemplo 221.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,62 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,46-4,60 (m, 3H), 6,61 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,18-7,39 (m, 5), 7,42 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 8,0, 0,8 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 7,7, 0,8 Hz). HPLC Rt = 4,228 min. HRMS calculado para $C_{24}H_{21}ClN_3O_2$ 418,1322 $(M+H)^+$, encontrado 418,1334. Analizado ($C_{24}H_{20}ClN_3O_2$) C, H, Cl, N.

(237) El compuesto titular
A una solución del intermedio **237b** (0,21 g, 0,50 mmol) en 7,5 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, le fue agregada por gotas a través de una jeringa una solución del complejo de tribromuro de boro dimetilsulfuro (1,0M en CH_2Cl_2, 2,5 mL, 2,5 mmol). La reacción fue agitada durante una noche calentándola a temperatura ambiental. Luego, la reacción fue concentrada y el reactivo de exceso fue apagado agregando 10 mL de 1,0M LiOH, 15 mL Et_2O y 2 mL MeOH. Al cabo de 3 horas, la mezcla fue vertida en 75 mL de 1,0M KH_2PO_4 y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas. Luego el producto fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice eluyéndolo con 2,5-5% MeOH/CH_2Cl_2 para producir 70mg (40%) de un sólido blancuzco.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,30-3,78 (m, 3H), 4,40-4,57 (m, 2H), 5,02 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 1,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,85-7,97 (m, 4H), 8,16 (br d, 1H, J = 3,9 Hz). HPLC Rt = 2,822 min. HRMS calculado para $C_{17}H_{15}ClN_3O_2$ 328,0853 $(M+H)^+$, encontrado 328,0825. Analizado ($C_{17}H_{14}ClN_3O_2$•0,15 CH_2Cl_2) C, H, Cl, N.

(237c) (R)-8-Bromometil-1-(4-cloro-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona fue aislado en forma de un producto secundario en la formación del Ejemplo 237. Fueron obtenidos 80 mg (40%) en forma de un sólido blancuzco.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,38-3,57 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,50 (dd, 1H, J = 13,3, 1,2 Hz), 4,74 (dd, 1H, J = 13,3, 6,7 Hz), 6,65 (br s, 1H), 7,45 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,52-7,74 (m, 4H), 8,02 (dd, 1H, J = 8,0, 1,1 Hz), 8,15 (d, 2H, J = 8,2 Hz). HPLC Rt = 3,506 min. LRMS (m/z) 390 (M+H).

<u>Ejemplo 238: (R)-1-(4-Dimetilaminometil-fenil)-8-hidroximetil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona</u>



(238a) (R)-8-Benciloximetil-1-(4-hidroximetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona AG-14563

Este compuesto fue preparado partiendo de (R)-3-benciloximetil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y de 4-hidroximetil-bencialdehído, a través de la reducción y ciclización, como descrito en el Ejemplo 237.

IR (KBr) 3293, 2925, 1654, 1602, 1482, 1115, 750 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,09 (br s, 1H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,37-4,60 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,42 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 7,7, 1,0 Hz). HPLC Rt = 3,330 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{24}N_3O_3$ 414,1818 $(M+H)^+$, encontrado 414,1822.

(238b) (R)-8-Benciloximetil-1-(4-clorometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

Este compuesto fue preparado partiendo del alcohol bencílico **238a** y del cloruro de tionilo como descrito en el Ejemplo 171.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,38-4,60 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,42 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 7,7, 1,0 Hz). HPLC Rt = 3,953 min. HRMS calculado para $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$ 432,1473 $(M+H)^+$, encontrado 432,1457. Analizado ($C_{25}H_{22}ClN_3O_2$•0,50 H_2O) C, H, N.

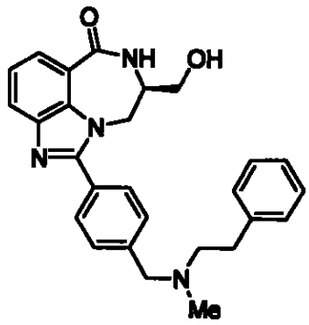
(238c) (R)-1-(4-Clorometil-fenil)-8-hidroximetil-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

A una solución del intermedio **238b** (1,35 g, 3,12 mmol) en 75 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, le fue agregado un complejo sólido de tricloruro de boro dimetilsulfuro (2,75 g, 15,3 mmol) de una vez. La reacción fue agitada durante una noche, permitiéndola que se caliente a temperatura ambiental. La reacción fue apagada al agregar 400 mL de amortiguador de fosfato pH 7 y 200 mL Et_2O. Después de agitarla durante una noche, la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas. El producto fue utilizado sin purificación adicional. Fueron obtenidos 680mg (64%) de un sólido blancuzco.
HPLC Rt = 2,904 min. LRMS (m/z) 342 (M+H).

(238) El compuesto titular

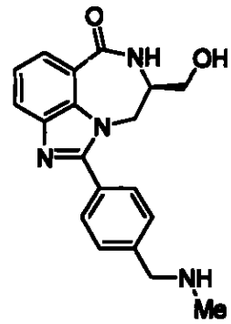
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **238c** y de dimetilamina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, con la excepción del uso de acetonitrilo como el solvente. Recibido 85,1mg (33%).
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,30 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,86-3,95 (m, 2H), 3,97-4,08 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 8,07 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,0 Hz), 8,60 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,254 min. HRMS calculado para $C_{20}H_{23}N_4O_2$ 351,1821 $(M+H)^+$, encontrado 351,1821.

Ejemplo 239: (R)- 8-Hidroximetil-1-{4-[(metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



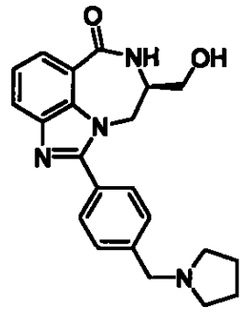
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **238c** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 238. Recibido 15,0mg (15%).
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,33 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 4H), 3,60 (br s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,84-4,07 (m, 3H), 4,49-4,61 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 5H),), 7,42 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 8,08 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,0 Hz), 8,52 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,917 min. HRMS calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_2$ 441,2285 $(M+H)^+$, encontrado 441,2286.

Ejemplo 240: (R)-8-Hidroximetil-1-(4-metilaminometil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



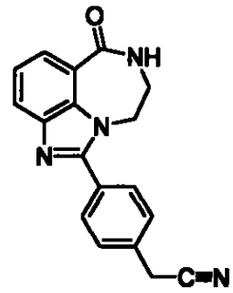
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **238c** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 238. Recibido 31,5 mg (32%). ^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 2,33 (s, 3H), 3,32-3,77 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 4,45-4,56 (m, 2H), 5,05 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,86-7,95 (m, 2H), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz). HPLC Rt = 2,119 min. LRMS (m/z) 328 (M+H). Analizado ($C_{19}H_{20}N_4O_2$•0,30 CH_2Cl_2) C, H, N.

Ejemplo 241: (R)-8-Hidroximetil-1-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



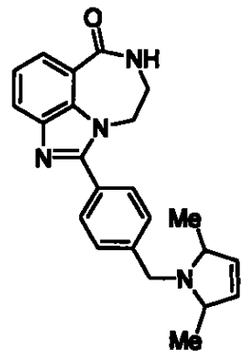
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **238c** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 238. Recibido 78 mg (72%). ^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 1,73 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 3,30-3,78 (m, 5H), 4,42-4,58 (m, 2H), 5,04 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,89 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,15 (br s, 1H). HPLC Rt = 2,375 min. LRMS (m/z) 377 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O_2$•0,20 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 242: [4-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-1-il)-fenil]-acetonitrilo



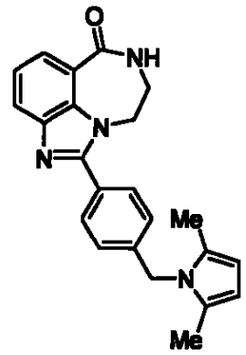
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a**, KCN y KI catalítico KI utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 78 mg (72%). IR (KBr) 3197, 3071, 2932, 2253, 1661, 1600, 1485, 1460, 1390, 1310, 1218, 1088, 824, 760 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,48-3,58 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,43-4,52 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,24Hz), 7,86-7,95 (m, 4H), 8,43 (t, 1H, J = 5,6 Hz). HPLC Rt = 2,689 min. HRMS calculado para $C_{18}H_{15}N_4O$ 303,1240 $(M+H)^+$, encontrado 303,1248. Analizado ($C_{18}H_{14}N_4O \cdot 0{,}50\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 243: 1-[4-(2,5-Dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



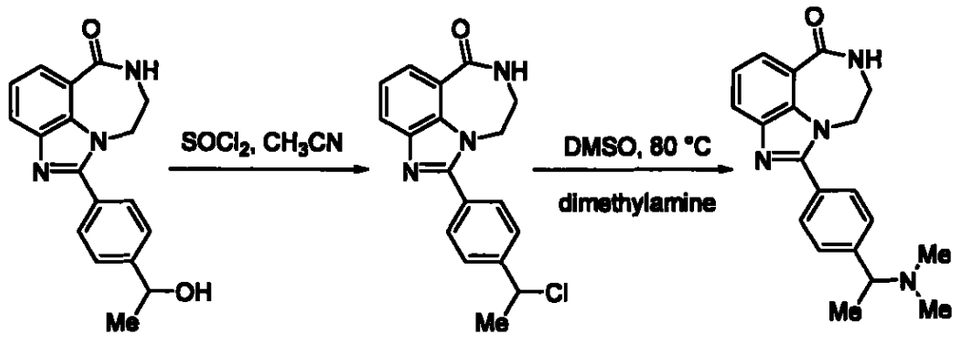
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **171a** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 171. Recibido 80 mg (17%). ^1H NMR (DMSO-d_6, mezcla racémica de isómeros cis y trans) δ 1,01 (d, 6H, J = 6,2 Hz), 3,50-4,03 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 5,62-5,77 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,77-7,93 (m, 4H), 8,42 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 2,611 min. LRMS (m/z) 373 (M+H). Analizado ($C_{23}H_{24}N_4O \cdot 0{,}10\ H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 244: 1-[4-(2,5-Dimetil-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto fue recuperado en forma de un producto secundario partiendo de la formación del Ejemplo 243. Recibido 15 mg (3%).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,11 (s, 6H), 3,47-3,58 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78-7,93 (m, 4H), 8,41 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 3,613 min. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_4O$ 371,1866 $(M+H)^+$, encontrado 371,1863.

Ejemplo 245: 1-[4-(1-Dimetilamino-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



245a **245b** **245**

(245a) 1-[4-(1-Hidroxi-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona AG-14657
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio diamina g (del Ejemplo 2) y de 4-(1-hidroxi-etil)-benzaldehído según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 19. Recibido 1,60 g (42%).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,86 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 2H), 4,78-4,89 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,43 (t, 1H, J = 5,7 Hz). LRMS (m/z) 308 (M+H). Analizado ($C_{18}H_{17}N_3O_2$) C, H, N.

(245b) 1-[4-(1-Cloro-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **245a** y del cloruro de tionilo según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 171. Recibido 0,85 g (70%).

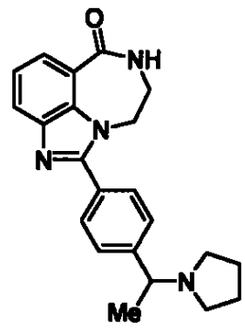
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,42-4,525 (m, 2H), 5,47 (q, 1H, J = 6,7 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,85-7,97 (m, 4H), 8,46 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 3,280 min. Analizado ($C_{18}H_{16}ClN_3O$) C, H, Cl, N.

(245) El compuesto titular

Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **245b** y de dimetilamina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 171, con la excepción de ser calentado a 80 °C. Recibido 69 mg (77%)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,32 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 2,15 (s, 6H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,42 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 2,461 min. LRMS (m/z) 335 (M+H). Analizado ($C_{20}H_{22}N_4O$) C, H, N.

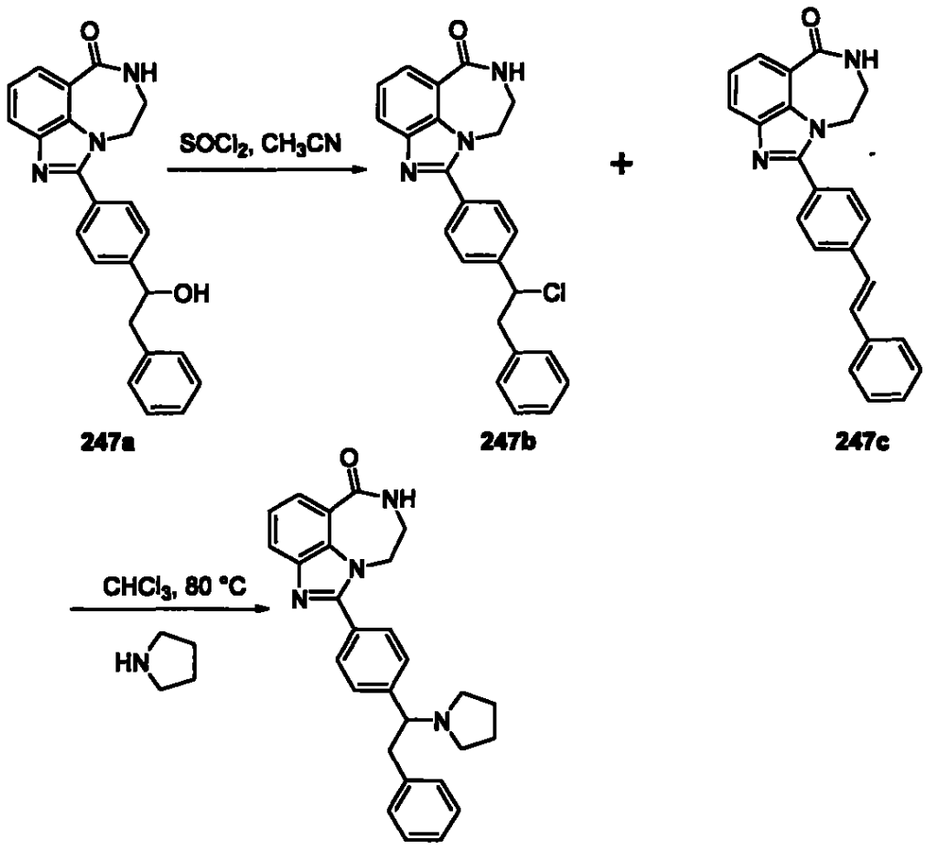
Ejemplo 246: 1-[4-(1-Pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **245b** y de la amina adecuada utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 245. Recibido 118 mg (66%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,35 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,63-1,75 (m, 4H), 2,28-2,55 (m, 4H), 3,23-3,38 (m, 3H), 3,47-3,60 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,42 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 2,683 min. LRMS (m/z) 361 (M+H). Analizado ($C_{22}H_{24}N_4O$) C, H, N.

Ejemplo 247: 1-[4-(2-Fenil-1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona



(247a) 1-[4-(1-Hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona AG-14659

Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio diamina g (del Ejemplo 2) y de 4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-benzaldehído según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 19. Recibido 9,30 g (96%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,95 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,40-4,52 (m, 2H), 4,88 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 5,43 (br s, 1H), 7,13-7,30 (m, 5H), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,86-7,94 (m, 2H), 8,45 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 3,263 min. LRMS (m/z) 384 (M+H). Analizado ($C_{24}H_{21}N_3O_2$•0,50 H_2O) C, H, N.

(247b) 1-[4-(1-Cloro-2-fenil-etil)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona

Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **247a** y del cloruro tionilo según el procedimiento utilizado en el Ejemplo 171. Recibido 3,53 g (75%).

HPLC Rt = 3,871 min. LRMS (m/z) 402 (M+H).

(247c) 1-[4-((E)-Stiril)-fenil]-8,9-dihidro-7H-2,7,9a-triaza-benzo[cd]azulen-6-ona AG-14660

Este compuesto se formó como un producto secundario durante la preparación del Ejemplo 247b.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,50-3,60 (m, 2H), 4,46-4,57 (m, 2H), 7,28-7,47 (m, 6H), 7,63-7,95 (m, 8H), 8,45 (t, 1H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = 3,929 min. LRMS (m/z) 366 (M+H). Analizado ($C_{24}H_{19}N_3O$•0,10 H_2O) C, H, N.

(247) El compuesto titular
Este compuesto fue preparado partiendo del intermedio **247b** y de pirrolidina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 245, con la excepción del uso de cloroformo como el solvente. Recibido 40 mg (11%).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,63-1,76 (m, 4H), 2,34-2,68 (m, 4H), 2,92 (dd, 1H, J = 12,9, 10,0 Hz), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,48-3,62 (m, 3H), 4,35-4,46 (m, 2H), 6,93-7,39 (m, 8H), 7,66-7,90 (m, 4H), 8,41 (t, 21H, J = 5,7 Hz). HPLC Rt = XX min. LRMS (m/z) 437 (M+H). Analizado ($C_{28}H_{28}N_4O$) C, H, N.

Ensayo de Inhibición de Enzima PARP:

Las actividades enzima-inhibidoras PARP fueron analizadas en la manera indicada por Simonin es al. (*J. Biol. Chem.* (1993), 268:8529-8535) y Marsischky et al. (*J. Biol. Chem.* (1995), 270:3247-3254) con las pequeñas modificaciones que se señalan a continuación. Las muestras (50 µL) que contienen proteína 20 nM purificada PARP, DNA (sigma) de timo de ternera 10 µg/mL DNAse I-activado, 500 µM NAD^+, 0.5 µCi [^{32}P]NAD^+, 2% DMSO, y concentraciones varias de compuesto de prueba fueron incubadas en un amortiguador de muestras (50 mM Tris pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM tris(carboxietilo)fosfina·HCl) a 25°C por 5 minutos. Bajo estas condiciones, el índice de reacción resultó ser lineal a veces hasta por 10 minutos. La reacción se detuvo al agregársele a las muestras un volumen igual a 40% de ácido tricloracético helado, y a continuación las muestras fueron incubadas en hielo por 15 minutos. Las muestras fueron después trasladadas a un aparato de micro filtración Bio-Dot (BioRad), se filtraron por papel filtrante de fibras de vidrio Whatman GF/C, fueron lavadas 3 veces con 150 µL de tampón lavador (5% ácido tricloroacético, 1% pirofosfato inorgánico), y a continuación fueron secadas. La incorporación de [^{32}P]ADP-Ribose hacia el material ácido insoluble se llevó a cabo cuantitativamente mediante el uso de un PhosphorImager (Dinámica Molecular) y de ImageQuant software. Las constantes de inhibición (K_i) fueron calculadas por medio de análices de regresión no-lineal usando ecuaciones de velocidad para inhibición competitiva (Segel, *Enzyme Kinetics: Behavior and Analysis of Rapid Equilibrium and Steady-State Enzyme Systems,* John Wiley & Sons, Inc., New York (1975), 100-125). La enzima 5 nM fue utilizada en el caso de los inhibidores de fijación firme, y la reacción fue incubada a 25°C por 25 minutos. Los valores K_i para inhibidores de fijación firme fueron calculados usando la ecuación detallada por Sculley et al. (*Biochim. Biophys. Acta* (1986), 874:44-53).

Ensayo de Potenciación Citotóxica:

Antes de la manipulación experimental, las células A549 (ATCC, Rockville, MD) fueron sembradas dentro de placas para el cultivo de células de pocillo-96 por un lapso de

16 a 24 horas. Posteriormente, las células fueron individualmente tratadas con un compuesto de prueba (o una combinación de compuestos de prueba según las indicaciones) a una concentración de 0.4 μM por espacio de 3 a 5 días. Al término de los tratamientos, el número relativo de células fue determinado ya sea a través del ensayo MTT o del ensayo SRB. Para el ensayo MTT , 0.2 μg/μl de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-bromuro de difeniltetrazolio) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) fue agregado a cada uno de los pocillos de la placa, y la placa fue incubada por 4 horas en una incubadora para cultivo de células. En cada uno de los pocillos, MTT metabolizado fue solubilizado en 150 μl de DMSO (Sigma Chemical Co.) agitándose y cuantificándose con un medidor de placas Wallac 1420 Victor (EG&G Wallac, Gaithersburg, MD) a 540 nm. En cuanto al ensayo SRB, las células fueron fijadas con un 10% de ácido tricloroacético (Sigma Chemical Co) por una hora a 4°C. Después de lavarse abundantemente, las células fijadas fueron teñidas por 30 minutos con un 0.4% de sulforhodamina B (SRB, Sigma Chemical Co.) en 1% de ácido acético (Sigma Chemical Co). El SRB desligado fue removido al lavarse con un 1% de ácido acético. A continuación los cultivos fueron puestos a secar al aire, y el tinte ligado fue solubilizado con 10 mM de base desamortiguadora Tris (Sigma Chemical Co) a través de agitación. El tinte ligado fue medido fotometricamente con el medidor de placas Wallac Victor a 515 nm. La proporción del valor de DO (densidad óptica) del cultivo tratado con compuesto, con la proporción del valor de densidad óptica de un cultivo tratado a prueba, expresado en porcentajes, fue utilizado para cuantificar la citotoxicidad de un compuesto. La concentración ante la cual un compuesto causa un 50% de citotoxicidad es conocida bajo el nombre de IC_{50}. Para cuantificar la potenciación de la citotoxicidad de topotecan o de temozolomida mediante compuestos de prueba, un parámetro sin dimensión PF_{50} es utilizado y se define como la proporción de IC_{50} del topotecan o solo temozolomida con respecto a IC_{50} de topotecan o temozolomida en combinación con un compuesto de prueba. Para el compuesto de la invención, los valores PF_{50} fueron determinados mediante pruebas con topotecan.

La Tabla 1 que sigue demuestra las constantes de inhibición (valores K_i) y los parámetros de potenciación citotóxica (valores PF_{50}) según fueron determinados para los compuestos ejemplares.

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD

Ejemplo No.	Constante de Inhibición K_i (nM)	Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}
1	4.1, 6.2	1.5
2	8.0, 6.0	1.6
3	10.9, 12	1.4
4	6.5	1.5

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
5	7.7	1.3
6	4.3	2
7	5.1	1.4
8	6.2	1.9
9	49	1.4
10	11.2	1.7
11	5.6	2.1
12	21, 17	1.3
13	10.1	ND
14	5.7, 7.6	1.8
15	12.1	ND
16	7.2	ND
17	4.8, 5.3	1.7
18	3.4	2
19	13	ND
20	11.9	ND
21	13.7, 13.0	ND
22	13, 14, 15	ND
23	17.3	ND
24	29	ND
25	176	1.4
26	102	1.1
27	>5000	ND
28	10	ND
29	24	ND
30	ND	ND
31	ND	ND
31a	22	ND
32	6.3	1.8
32a	8.8	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
33	14.3	ND
34	11	1.8
35	8.2	ND
36	27	ND
37	11	1.8
38	43	ND
39	7.5	1
40	68	ND
41*	54, 60	ND
42*	103, 105, 107	ND
43	317, 290	ND
44	900	ND
45	167, 185	ND
46	9, 9.8	1.3
47a	121	ND
47b	809	ND
48	79	ND
49	122	ND
50	22	1.1
51	41	ND
52	79	ND
53	1800	ND
54	600	ND
55	10	ND
56	32	ND
57	ND	ND
58	5.8	2.0
59	4.2	1.8
60	6.2	ND
61	6.2	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
62	6.1	ND
63	13	ND
64	6.2	ND
65	11	ND
66	8.9	ND
67	9.3	ND
68	5.8	ND
69	ND	ND
70	4.4	ND
71	13	ND
72	3.5	ND
73	10	ND
74	33	ND
75	1.9	ND
76	5.1	ND
77	6.9	ND
78	5.2	ND
79	11	ND
80	9	ND
81	ND	ND
82	6.2, 6.6	1.9
83	3.5, 4	ND
84	6.5, 7.1	ND
85	12, 13	ND
86	9.1	1.6
87	6.7, 7	ND
88	12, 13	ND
89	ND	ND
90	6	ND
91	54	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
92	200	ND
93	306	ND
93a	ND	ND
94	4.3	ND
95	6.2	ND
96	3.7	ND
97	1.6	ND
97a	ND	ND
98	ND	ND
99	1.8	ND
100	2.7	ND
101	2.3	2.1
102	5.6	ND
103	6.2	ND
104	4.5	ND
105	6.2	ND
106	8.0	ND
107	25	ND
108	6.0	ND
109	5.5	ND
110	18	ND
111	5.1	ND
112	18	ND
113	24	ND
114	9.9	ND
115	116	ND
116	5.2	ND
117	9.5	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
118	4.4	ND
119	3.2, 4.2	2.2
120	7.3	ND
121	4.0	ND
122 A	7.0	ND
123	9.0	ND
124	8.0	ND
125	11	ND
126	4.1	2.2
127	3.5, 3.6	ND
128	4.0, 5.4	1.8
129	5.0	1.9
130	4.4, 5.6	3.4
131	22	ND
132	6.8	2.4
133	6.9	ND
134	2.8	2.5
135	3.8	ND
136	96	ND
137	5.4	2.2
138	11	ND
139	12	ND
140	6.8	ND
141	5.5	2.3
142	3.8	2.2
143	22	ND
144	7.4	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
145	20	ND
146	35	ND
147	4.0	ND
148	2.8	2.5
149	4.2	2.6
150	5.0	ND
151	6.9	ND
152	3.2	ND
153	219	ND
154	ND	ND
155	87	ND
156	57	ND
157	540	ND
158	9.1	ND
159	ND	ND
160	249	ND
161	116	ND
162	ND	ND
163	692	ND
164	606	ND
165	39	ND
166	380	ND
167	337	ND
168	38	ND
169	ND	ND
170	3.1	1.9
171	4.5	2.5

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
171a	ND	ND
172	4.6	ND
172a	ND	ND
172b	ND	ND
173	6.3	ND
174	6.2	ND
175	6.6	ND
176	9.0	ND
177	4.1	2.5
178	12	ND
179	5.6	ND
180	7.4	ND
181	3.9	ND
182	4.7	ND
183	8.0	ND
184	6.0	2.2
185	5.6	ND
186	5.5	2.2
187	7.0	ND
188	4.8	ND
189	5.1	ND
190	8.1	ND
191	4.3	ND
192	4.5	ND
193	11	ND
194	6.2	ND
195	4.7, 5.9	ND

TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
196	3.9	ND
197	2.8, 5.2	2.5
198	7.9	ND
199	6.8	ND
200	6.0	ND
201	5.8	ND
202	3.2	ND
203	4.6	2.0
204	7.9	ND
205	4.7	ND
206	6.4	ND
207	4.2	2.4
208	ND	ND
209	ND	ND
210	5.0	2.3
211	4.5	2.3
212	6.8	2.0
213	7.4	ND
214	8.3	ND
215	11	ND
216	27	ND
217	26	ND
218	17	ND
219	11	ND
220	4.0	ND
221	5.0	ND
222	2.0, 2.3, 3.5	ND

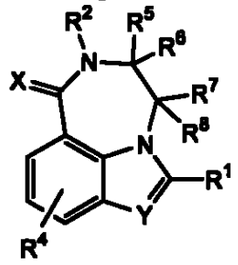
TABLA 1: INHIBICIÓN DE ENZIMA PARP Y POTENCIACIÓN DE CITOTOXICIDAD		
Ejemplo No.	**Constante de Inhibición K_i (nM)**	**Potenciación de Citotoxicidad PF_{50}**
223	8.5	2.1
224	ND	ND
225	ND	ND
226	ND	ND
227	2.2	ND
228	4.6	ND
229	5.3, 6.8	ND
229a	ND	ND
230	5.3	ND
231	6.9	ND
232	ND	ND

Notas: * = ejemplo de comparación (datos para compuesto conocido);
N.D. = no determinado.

Mientras la invención ha sido descrita con referencias a incorporaciones ejemplares y preferidas y a ejemplos, aquellas personas calificadas en el arte reconocerán que pueden llevarse a cabo varios cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance del invento. No obstante, de los ejemplos descritos aquí cuyas propiedades farmacéuticas son reportadas en la Tabla 1, los compuestos más preferidos son esos descritos en los Ejemplos 58, 171 y 177. De tal manera, la invención deberá ser comprendida no en base a las limitaciones creadas por la detallada descripción que se presenta a continuación sino que deberá ser definida en base a las afirmaciones adjuntas y a sus equivalencias.

SE AFIRMA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

X es O u S;

Y es N o CR^3, donde R^3 es: H;

halógeno;

ciano;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocycloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o

-C(W)-R^{20}, donde W es O u S, y R^{20} es: H; OH; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, o grupo O-arilo; o $NR^{27}R^{28}$, donde R^{27} y R^{28} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

-CR^{29}=N-R^{30}, donde R^{29} es H o un amino sustituido opcionalmente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo, y R^{30} es H, OH, un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alkyl, o grupo O-arilo , o $NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

R^1 es H;

halógeno;

ciano;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$C(O)R^{12}$, donde R^{12} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{19} o $NR^{21}R^{22}$, donde R^{19}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

OR^{13}, donde R^{13} es H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$S(O)_nR^{16}$, donde n es 0, 1 o 2, y R^{16} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o

$NR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, donde R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

R^2 es H o alquilo;

R^4 es H, halógeno, o alquilo;

R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno independientemente seleccionados a partir de:

H;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; y

-C(O)-R^{50}, donde R^{50} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{51} o $NR^{52}R^{53}$, donde R^{51}, R^{52} y R^{53} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

en donde cuando Y es CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 no son todos H;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo o solvato.

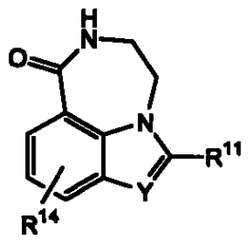
2. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^1 es no sustituido, arilo mono- o di-sustituido o heteroarilo.

3. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^4 es H o halógeno.

4. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H.

5. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, en donde X es oxígeno.

6. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

Y es tal como definido en la afirmación 1;

R^{11} es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, nitro, amino, alquilo, arilo, heteroarilo, alkoxi, arilooxi, y grupos heteroarilooxi , en donde dichos alquilo, arilo, heteroarilo, alkoxi, arilooxi, y grupos heteroarilooxi son no

sustituidos o sustituidos con uno o mas de los sustituyentes seleccionados del halógeno, hidroxi, alkoxi inferior, ciano, nitro, y amino; y

R^{14} es H o halógeno;

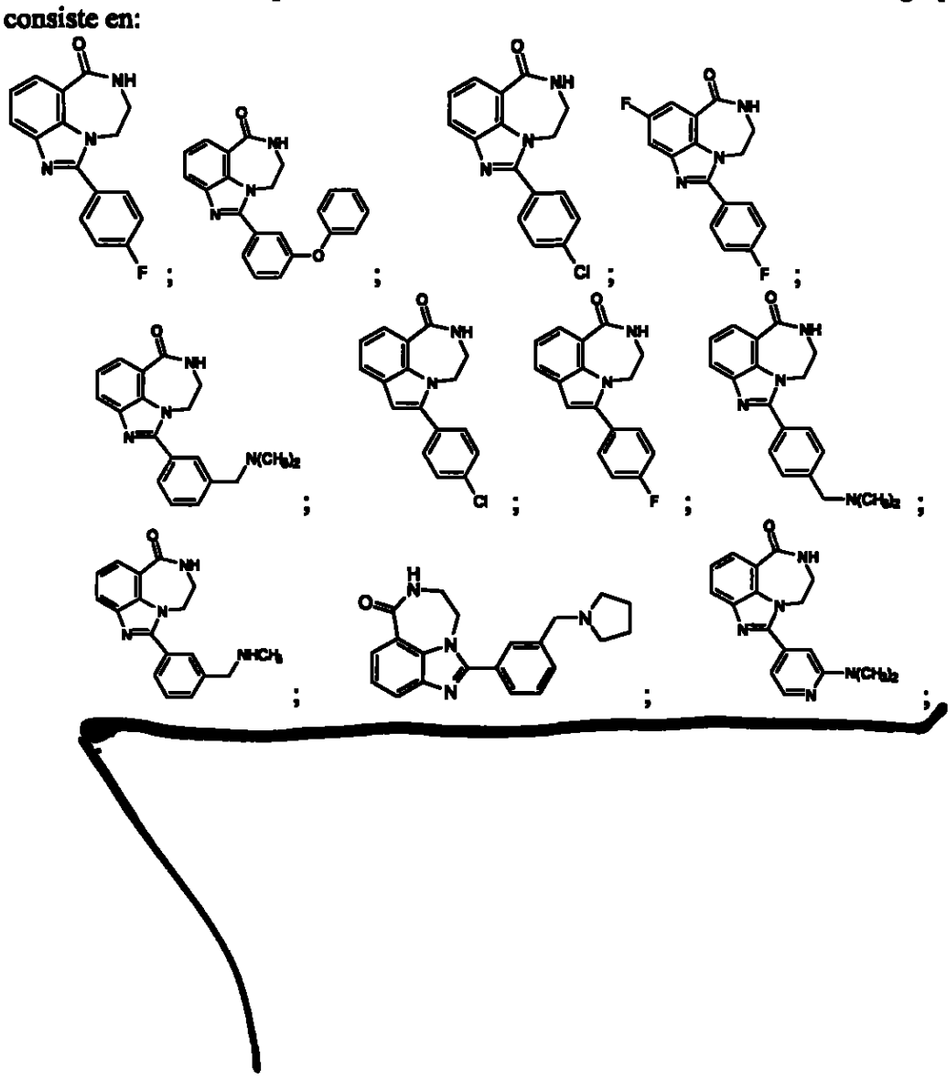
o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

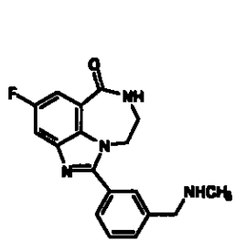
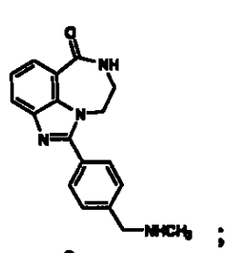
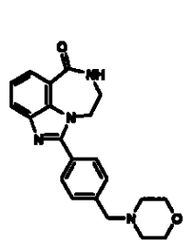
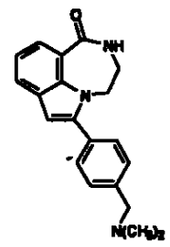
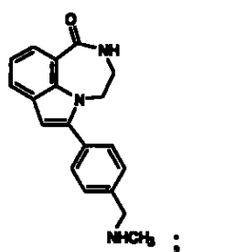
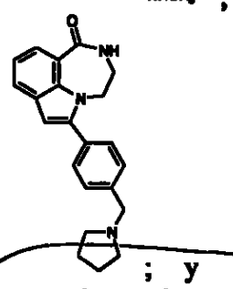
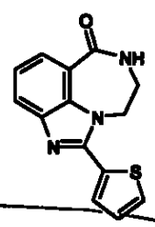
7. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 6, R^{14} es fenilo mono- o di-sustituido.

8. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, con una actividad PARP-inhibidora correspondiente a un K_i de 10 μM o menos en un ensayo inhibidor de enzima PARP.

9. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 1, con una actividad de potenciación citotóxica correspondiente a un PF_{50} mayor a 1 en un ensayo de potenciación citotóxica.

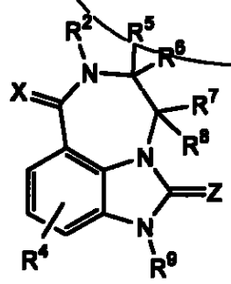
10. Un compuesto de acuerdo a la afirmación 1 seleccionado del grupo que consiste en:




;

;

;

;

;

; y

;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

11. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

Z es O o S;

R^9 es H o alquilo; y

todas las demás variantes son tal como se definen en la afirmación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato.

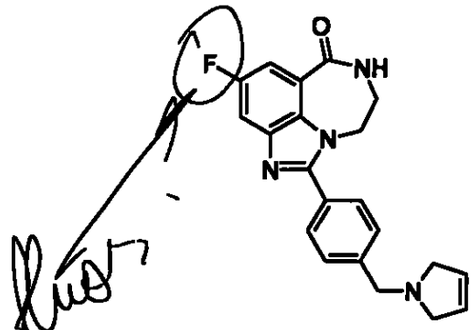
12. Un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato de acuerdo a la afirmación 11, en donde R^2 y R^9 son cada uno independientemente H o metilo, R^4 es H o halógeno, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno H, y X es oxígeno.

13. Una composición farmacéutica compuesta de:

(a) una cantidad eficaz de agente inhibidor-PARP seleccionada a partir de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptadas, prodrugs, metabolito activos, y solvatos tal como se define en la afirmación 1; y

(b) un portador farmacéuticamente aceptado para dicho agente inhibidor-PARP.

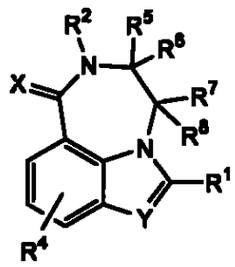
14. Un método para inhibir la actividad PARP de una enzima, que consta del contacto de la enzima con una cantidad efectiva de un compuesto, y sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato como se define en la afirmación 1.
15. Un método de acuerdo a la afirmación 14, donde la enzima es poli (ADP-ribosa) polimerase o tankyrase.
16. Un método para inhibir la actividad enzimática PARP en tejido mamífero que consiste en administrarle a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato tal como se define en la afirmación 1.
17. Un método para inhibir la actividad enzimática PARP, que consta de contactar la enzima con una cantidad efectiva de un compuesto; sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo, o solvato tal como se define en la afirmación 1.
18. Un compuesto de la afirmación 1 el cual tiene la formula estructural:



19. Un compuesto el cual tiene la formula estructural de la afirmación 18 en donde F es hidrógeno.

ABSTRACTO

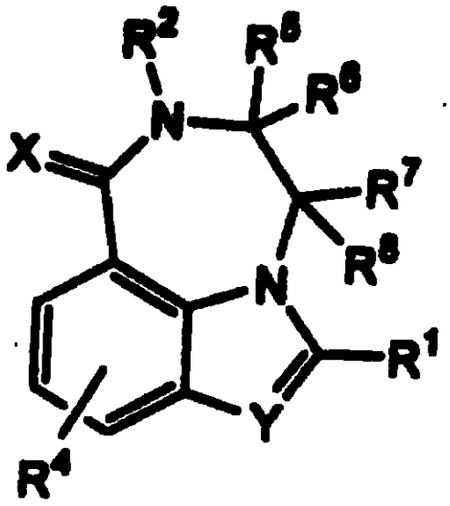
Los compuestos de la fórmula mostrada abajo son inhibidores poli(ADP-ribosilo)transferase:



Estos compuestos son útiles como terapéuticos en el tratamiento de cánceres y en el mejoramiento de los efectos de embolias cerebrales, traumas a la cabeza, y enfermedades neurodegenerativas.

Nota
los folios
424 Tarjeta archivo temático
425-426 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.
Noviembre 17, 2000

Nota:
El folio 422, Arte 12x12 cm, fué retirado
Abril 19/02


R2
R5
R6
N
X
R7
R8
N
R1
Y
R4

425

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACION:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/152,142

(32) FECHA DE , PRESENTACION: 31-08-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL.

(71) SOLICITANTE: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

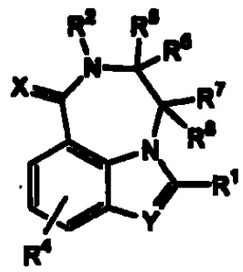
(72) INVENTOR/ES: STEPHEN EVAN WEBBER, DONALD JAMES SKALITZKY, JAYASHREE GIRISH TIKHE, ROBERT ARNOLD KUMPF, JOSEPH TIMOTHY MARAKOVITS, BRIAN WALTER EASTMAN.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : LOS INHIBIDORES TRICICLICOS DE POLI (ADP-RIBOSA)POLIMERASAS.

(57) RESUMEN :

Un compuesto de la fórmula :



en donde :

X es O u S;

Y es N o CR^3, donde R^3 es: H; halógeno; ciano; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo; heterocycloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo, o $-C(W)-R^{20}$, donde W es O u S, y R^{20} es: H; OH; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, o grupo O-arilo; o $NR^{27}R^{28}$, donde R^{27} y R^{28} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$-CR^{29}=N-R^{30}$, donde R^{29} es H o un amino sustituido opcionalmente, alquilo , alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o grupo heteroarilo; y R^{30} es H, OH, un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-alquil, o grupo O-arilo, o $NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente H, OH, o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

Continua ver pagina adjunta...

426

R^1 es H;

halógeno;

ciano;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$C(O)R^{12}$, donde R^{12} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{19} o $NR^{21}R^{22}$, donde R^{19}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

OR^{13}, donde R^{13} es H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

$S(O)_nR^{16}$, donde n es 0, 1 o 2, y R^{16} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $NR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o

$NR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o $S(O)_2NR^{25}N^{26}$, donde R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

R^2 es H o alquilo;

R^4 es H, halógeno, o alquilo;

R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno independientemente seleccionados a partir de:

H;

un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; y

$-C(O)-R^{50}$, donde R^{50} es: H; un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo; o OR^{51} o $NR^{52}R^{53}$, donde R^{51}, R^{52} y R^{53} son cada uno independientemente H o un alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o grupo heteroarilo;

en donde cuando Y es CR^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 no son todos H;

o una sal farmacéuticamente aceptada, prodrug, metabolito activo o polimorfo.

~~429~~ 427

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e Identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e Identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 27 [ ]
- Reivindicaciones 415 [ ]
- Resumen 421 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e Identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02065262 02300000 Folios: 428
Fecha (DMD): 2002-08-30 17:38:39
Fecha: Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65062
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [ ] NO [x*] NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] NO [x] NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] NO [ ] EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:
SI [ ] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 31 de agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Formato 344

Folio ~~434~~

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1805
EXPEDIENTE 00 065. 062
IPC A 61 K 31/551 // 31/41

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, 6

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

432
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65062

AUTO 3060

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el articulo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la via gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D C. - Colombia