971

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comer
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01063854 00000004 Folios: 443
Fecha (AMD): 2002-03-22 17:00:35
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No. 01.063.854
Solicitantes : **NEUROGEN CORPORATION Y PFIZER, INC.**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES GABA$_A$"**
Fecha de la solicitud : 8 de agosto de 2001.

TRAMITE: 002 - EVENTO: 001 - ACTUACION: 444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 2856, notificado por fijación en lista del 22 de noviembre de 2001. Para atender a la providencia anterior solicité un plazo por medio de mi memorial número 01063854 00000003 radicado el 22 de enero de 2002.

2. Mediante el oficio número 2856 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Cesión de inventores.** Presento junto con este escrito los documentos en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a los solicitantes.

Respecto a los documentos originales de los inventores Art Angel, Xiaojun Liu, Daniel Yohannes y Lawrence Albert Vincent, los mismos serán presentados a ese

972

Despacho tan pronto sean recibidos ya que han tenido problemas de legalización en el exterior.

2.2. **En la descripción.** Presento junto con este memorial una nueva descripción en la cual se han hecho correcciones de errores tipográficos. Le solicito se sirva aceptar esta descripción en sustitución de la presentada originalmente.

2.3. **En las reivindicaciones.** De acuerdo con lo requerido por ese Despacho, presento un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se han corregido los defectos de numeración de las reivindicaciones.

2.4. **Copia Certificada.** Me permito informarle que la copia certificada de la solicitud de patente estadounidense número 60/223,669 del 07 de agosto de 2000, junto con su respectiva traducción de su descripción, reivindicaciones y carátula, en la cual se basa la reivindicación de la prioridad, fue presentada junto con mi memorial número 01063854 00000002 radicado el 7 de diciembre de 2001.

2.5. **Poder.** Presento con este memorial el poder otorgado por la sociedad **PFIZER, INC.**, debidamente legalizado, que me ha sido sustituido y que me faculta para actuar en esta solicitud de patente.

Ruego a Usted reconocer mi calidad de apoderado sustituto que me confiere el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

2.6. **Recibos.** Presento junto este escrito, el recibo de pago No. 02-15,760 por valor de $78,000.oo, por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

CAVELIER
ABOGADOS

973

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 22 MAR. 2002
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12889-801-001-1
MRE-16

folio 974
Corrección del Petitorio.
Mayo 14/03

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación
974

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE	Nombres: NEUROGEN CORPORATION y PFIZER, INC sociedades constituidas y existentes de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América 1- Dirección 35 N E Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América 2- 235 E 42nd Street, 20th Floor, New York, New York 10017-5755, Estados Unidos de América Teléfono 546 09 70 E-mail clientes@camyp com Fax 249 40 70 Domicilios Branford, Connecticut y New York, New York, Estados Unidos de América, respectivamente	**IDENTIFICACION** C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número, _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre Emilio FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 E-mail cavelier@cavelier com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá, Colombia	**IDENTIFICACION** C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 01-063.854 **Clase :** C 007041

Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES GABA$_A$

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

1- Se ha corregido el domicilio de uno de los solicitantes PFIZER, INC De acuerdo con el nuevo poder que se allega

2- Se hicieron correcciones de errores tipográficos en la descripción y reivindicaciones Ver texto anexo

Dichas modificaciones no implican una ampliación de la invención originalmente presentada

6 Comprobante de pago No, 02-15.760 por $ 78 000,oo **Fecha:** 6 de marzo de 2002

7 Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

☒ Documentos de cesión de inventores

8 NOMBRE EMILIO FERRERO **FIRMA.**

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

MRE/MRM-Id-17

975

Compuestos Heterocíclicos como Ligandos de los Receptores $GABA_A$

Antecedentes de la Invención

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Serie N° 60/60/223669, presentada el 7 de agosto del 2000.

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos y más específicamente a aquellos compuestos que se enlazan con gran selectividad y gran afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores $GABA_A$. Esta invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema nervioso central (CNS).

Descripción de la Técnica Relacionada

La superfamilia de receptores $GABA_A$ representa una de las clases de receptores mediante la cual actúa el neurotransmisor inhibidor principal, ácido γ-aminobutírico, o GABA. Distribuido ampliamente aunque de manera no equitativa, a través del cerebro de los mamíferos, el GABA transmite muchas de sus acciones a través de un complejo de proteínas denominado receptor $GABA_A$, el cual causa alteración en la conductancia del cloruro y polarización de la membrana.

Se ha caracterizado un número de ADNcs de las subunidades de receptor $GABA_A$. Hasta el momento, se han identificado por lo menos las subunidades 6α, 3β, 3γ, 1ε, 1δ y 2ρ. Por lo general, se acepta que los receptores $GABA_A$ nativos están típicamente compuestos por subunidades 2α, 2β, y 1γ (Pritchett & Seeburg *Science* 1989; 245:1389-1392 y Knight y otros, *Recept. Channels* 1998; 6:1-18). Los resultados de evidencias tales

como distribución del mensaje, localización del genoma y estudio bioquímico sugieren que las combinaciones de receptor que ocurren naturalmente, de manera principal, son $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ (Mohler y otros, *Neuroch. Res.* 1995; 20(5): 631 - 636).

Las benzodiazepinas ejercen sus acciones farmacológicas interactuando con los sitios de enlace de benzodiazepina asociados al receptor $GABA_A$. Además del sitio benzodiazepina, el receptor $GABA_A$ contiene sitios de interacción para diversas clases de fármacos. Estos incluyen un sitio de enlace de esteroide, un sitio picrotoxina y el sitio barbiturato. El sitio benzodiazepina del receptor $GABA_A$ es un sitio distinto del complejo receptor que no se superpone al sitio de interacción para GABA o para otras clases de fármacos que se enlazan con el receptor (véase, por ejemplo, Cooper, y otros, The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6ta ed., 1991, pp. 145-148, Oxford University Press, Nueva York). Estudios electrofisiológicos indicaron que la acción principal de las benzodiazepinas es el incremento de inhibición GABAérgica. Los compuestos que, selectivamente, se enlazan al sitio benzodiazepina e incrementan la capacidad de GABA para abrir canales de receptor $GABA_A$ son agonistas de los receptores GABA. Otros compuestos que interactúan con el mismo sitio pero que modulan negativamente la acción del GABA se denominan agonistas inversos. Los compuestos que pertenecen a una tercera clase se enlazan selectivamente al sitio benzodiazepina, e incluso tienen un pequeño efecto, o ninguno, en la actividad GABA, pero pueden bloquear la acción de los agonistas o agonistas inversos del receptor $GABA_A$ que actúan en este sitio. A estos compuestos se les denomina antagonistas.

Los efectos alostéricos modulatorios importantes de los fármacos que actúan en el sitio benzodiazepina se descubrieron al inicio y la distribución de actividades a subtipos de receptor diferente ha sido una zona de intenso descubrimiento farmacológico. Los agonistas que actúan en el sitio

benzodiazepina son conocidos por mostrar efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, mientras que los compuestos que actúan como agonistas inversos en este sitio provocan efectos ansiogénicos, incremento de la cognición y efectos proconvulsivos. Mientras que las benzodiazepinas tienen una larga historia de uso farmacéutico como ansiolíticos, estos compuestos a menudo muestran un número de efectos colaterales no deseados. Estos pueden incluir deficiencia cognitiva, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol y una tendencia a la tolerancia y dependencia al fármaco.

Los ligandos selectivos $GABA_A$ también pueden actuar para potenciar los efectos de ciertos otros compuestos CNS activos. Por ejemplo, existe evidencia que los inhibidores de reabsorción selectiva de serotonina (SSREs) pueden mostrar una actividad antidepresiva mayor cuando se usan en combinación con ligandos selectivos $GABA_A$ que cuando se usan solos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos como 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indacenos y compuestos relativos, que enlazan con gran afinidad y gran selectividad al sitio de benzodiazepina del receptor $GABA_A$, incluyendo receptores $GABA_A$ humanos.

En consecuencia, la invención proporciona compuestos novedosos de la Fórmula I (que se muestran más adelante) y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I.

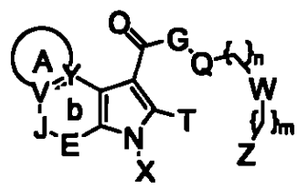
Asimismo, la invención comprende métodos para el tratamiento de pacientes que sufren ciertos desórdenes del CNS con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El paciente puede ser un ser humano o un animal. El tratamiento de humanos, animales domésticos de compañía (mascotas) o ganado que sufren ciertos desórdenes del CNS con una cantidad efectiva del compuesto de la invención está comprendido por la invención.

978

En un aspecto individual, la invención proporciona un método para potenciar las acciones de otros compuestos activos CNS. Este método comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la invención con otro compuesto activo en el CNS.

Adicionalmente, esta invención se refiere al uso de compuestos de la invención como ensayos para la localización de receptores $GABA_A$ en secciones de tejido.

En consecuencia, un amplio aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula A:



Fórmula A

O una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

El anillo-b es un anillo dividido en miembros 5-9;

E representa $(CR^1R^2)_k$, $-CR^1=CR^2-$, $-O-(CR^1R^2)_k-$, $-(CR^1R^2)_k-O-$, $-N=CR^1-$, $-CR^1=N-$, $-NR'-(CR^1R^2)_k-$, o $-(CR^1R^2)_k-NR'-$, en donde

R^1 y R^2 independientemente representan

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, fenil(C_1-C_6)alquilo, o piridil(C_1C_6)alquil, en donde cada fenilo o piridilo es opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

k es 0, 1, 2, ó 3;

R' representa

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquil, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquil, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo,

En donde cada arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido hasta con 3 grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino; G es oxígeno o NH;

J representa $(CR^5R^6)_d$ en donde

d es 0 ó 1; y

R^5 y R^6 juntos forman un grupo carbonilo; o

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o R^{100},

En donde cada R^{100} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SR_{10}$, $SO(R_{10})$, $-SO_2(R_{10})$, arilo que tiene de 1 a 3 anillos y heteroarilo, en donde el heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillo en cada uno de los anillos y al menos en uno de estos anillos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, ó 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

Cada R_{10} es independientemente un grupo alquilo cíclico, recto o ramificado que tiene hasta 8 átomos de carbono, contiene de cero a uno o más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_6alquilo), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)(C_1-C_6alquilo), $-NHCO(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquilo), $NHCO_2(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO_2(C_1$-C_6alquilo), $-NHSO_2(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquil)$SO_2(C_1$-C_6alquilo), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquilo),

980

$-SO_2NHCO(C_1-C_6alquilo)$, $-CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquilo)$, $-CONHSO_2(C_1-C_6alquilo)$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo)$, $-CON(alquil)(alquilo)$, $-CO_2(alquilo)$, $-CO(alquilo)$, $-SO_{0-2}(C_1-C_6alquilo)$, y C_3-C_7cicloalquilo;



El grupo es el anillo A, y representa un anillo heterocíclico aromático, parcialmente insaturado u opcionalmente sustituido saturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre,

En donde el anillo A se sustituye opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de R_{100};

V es nitrógeno, carbono, o CH;

Y es carbono o CH;

X es hidrógeno, hidroxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi;

T es hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi;

Q es un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado, un grupo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado, un grupo arilo, o grupo heteroarilo, en donde cada grupo tiene de 1 a 3 anillos en donde cada anillo contiene de 3 a 8 miembros de anillo, y en donde cada grupo heterocíclico y heteroarilo contiene al menos un anillo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

En donde cada grupo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2, ó 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, amino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

W es un enlace, oxígeno, NH, azufre, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, o CR^7R^8, en donde R^7 y R^8 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halo(C_1-C_6)alquil, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, o C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquil, o CR^7R^8 representa C_3-C_7 cicloalquilo;

Z es hidrógeno, hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquil, C_1-C_6 alcoxi, -CO(C_1-C_6)alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_4)alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, o $NR_{11}COR_{12}$, en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o

$NCOR_{11}R_{12}$ representa un anillo heterocicloalcanona, o

Z es un grupo saturado carbocíclico o heterocíclico, un grupo parcialmente insaturado carbocíclico o heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en donde cada grupo tiene de 1 a 3 anillos, en donde cada anillo saturado contiene de 3 a 8 miembros de anillo y cada anillo aromático o parcialmente insaturado contiene de 5 a 8 miembros de anillo, y en donde cada grupo heterocíclico y heteroarilo contiene al menos un anillo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

En donde cada grupo carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por 1, 2, ó 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

 y  independientemente representan cadenas de carbono saturado, sustituidas opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquilo, y C_3-C_7 cicloalquilo;

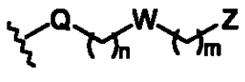
m es 0, 1, 2, ó 3; y

n es 0, 1, 2, ó 3.

La invención también proporciona intermedios y métodos útiles para la elaboración de compuestos de Fórmula A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos recomendados de Fórmula A incluyen aquéllos en donde G es un átomo de nitrógeno que transporta C_1-C_6 alquilo o, de preferencia, hidrógeno.

Otros compuestos recomendados de Fórmula A son aquéllos en donde el grupo  (en adelante denominado "Ar") representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, pirazolilo, esoxazolilo, pirazinilo, triazolil(C_1-C_6)alquilo, piridazinilo, 2-oxo-3-hidropiridilo, oxazol, oxadiazolilo, benzimidazol-5-ilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilo, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alcoxicarbonil((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, furanilo, (4-benzilpiperidinil)(C_1-C_6)alcoxi, (4-bencilpiperazinil)(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, trifluorometilo, C_1-C_6 haloalcoxi, 1,3-dioxolanilo, etil-metanosulfonilamino(C_1-C_6)alcoxi, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, fenioxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquilo, imidazolilo, imidazolil(C_1-C_6)alquilo, imidazolil(C_1-C_6)alcoxi, triazolil(C_1-C_6)alquilo, benciloxi(C_1-C_6)alcoxi, piperidinil(C_1-C_6)alquil,piperazinil(C_1-C_6)alquilo, morfolinil(C_1-C_6)alquil,pirrolidinil(C_1-C_6)alquilo, azetidinil(C_1-C_6)alcoxi, azetidinil(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquilo, C_1-C_6 alcanoil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxifenoxi, fenoxi sustituido con halo(C_1-C_6)alquilo, tetrahidrofuraniloxi, oxetanil(C_1-C_6)alcoxi, oxetanil(C_1-C_6)alquil, y 1-benzilimidazolil(C_1-C_6)alcoxi.

983

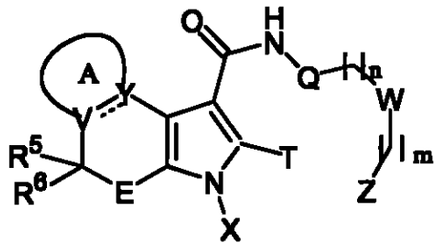
Los grupos Ar más recomendados incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, 2-oxo-3-hidropiridilo, esoxazolilo, y oxazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados partir de halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilo, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alcoxicarbonil(((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, furanilo, (4-bencilpiperidinil)(C_1-C_6)alcoxi, (4-bencilpiperazinil)(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, trifluorometilo, C_1-C_6 haloalcoxi, 1,3-dioxolanilo, etil-metanosulfonilamino(C_1-C_6)alcoxi, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, fenioxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquilo, imidazolilo, imidazolil(C_1-C_6)alquilo, imidazolil(C_1-C_6)alcoxi, triazolil(C_1-C_6)alquilo, benciloxi(C_1-C_6)alcoxi, piperidinil(C_1-C_6)alquilo, piperazinil(C_1-C_6)alquilo, morfolinil(C_1-C_6)alquilo, pirrolidinil(C_1-C_6)alquilo, azetidinil(C_1-C_6)alcoxi, azetidinil(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquilo, C_1-C_6 alcanoil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxifenoxi, fenoxi sustituido por halo(C_1-C_6)alquil, tetrahidrofuraniloxi, oxetanil(C_1-C_6)alcoxi, oxetanil(C_1-C_6)alquil, y 1-benzilimidazolil(C_1-C_6)alcoxi.

Los grupos Ar particularmente recomendadados incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, y 2-oxo-3-hidropiridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilo, C_1-C_6 alquitio, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alcoxicarbonil(((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, furanilo, (4-

bencilpiperidinil)(C_1-C_6)alcoxi, (4-benzilpiperazinil)(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, trifluorometilo, C_1-C_6 haloalcoxi, 1,3-dioxolanilo, etil-metanosulfonilamino(C_1-C_6)alcoxi, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, fenioxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquilo, imidazolilo, imidazolil(C_1-C_6)alquilo, imidazolil(C_1-C_6)alcoxi, triazolil(C_1-C_6)alquilo, benciloxi(C_1-C_6)alcoxi, piperidinil(C_1-C_6)alquilo, piperazinil(C_1-C_6)alquilo, morfolinil(C_1-C_6)alquilo, pirrolidinil(C_1-C_6)alquilo, azetidinil(C_1-C_6)alcoxi, azetidinil(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquilo, C_1-C_6 alcanoil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxifenoxi, fenoxi sustituido por halo(C_1-C_6)alquilo, tetrahidrofuraniloxi, oxetanil(C_1-C_6)alcoxi, oxetanil(C_1-C_6)alquilo, y 1-benzilimidazolil(C_1-C_6)alcoxi.

Los sustitutos altamente recomendados de los grupos Ar arilo y heterarilo incluyen halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilo, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alcoxicarbonil((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquilo), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquilo, piperidinil(C_1-C_6)alquilo, piperazinil(C_1-C_6)alquilo, morfolinil(C_1-C_6)alquilo, pirrolidinil(C_1-C_6)alquil, y C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquilo.

Además de los compuestos de Fórmula A, la invención también proporciona compuestos de Fórmula I

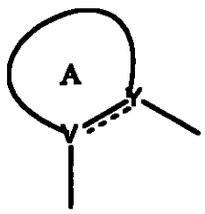


Fórmula I

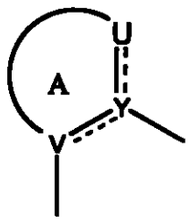
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

E representa $-(CR^1R^2)_k-$, en donde R^1 y R^2 se eligen, independientemente, en cada caso, de hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, haloalquilo, mono o diamino(C_{1-6})alquilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{1-6} alcoxi, y k es 0, 1, 2, ó 3;

El grupo



es un grupo de la fórmula:



que representa un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde los enlaces U----Y y V----Y pueden ser enlaces simples, dobles o aromáticos,

U es nitrógeno, NR^A, S, u O;

V es nitrógeno, carbono o CH;

Y es carbono, o CH;

Y el anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático elige a partir de:

Tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, esoxazolilo, triazolilo simétrico y asimétrico, pirrolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolona, 4,5-dihidroimidazolilo, y 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo,

cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en cualquier nitrógeno disponible por R^A y opcionalmente se sustituye en cualquier carbono disponible por R^3 y R^4, en donde:

R^A se selecciona a partir de (C_1-C_6)alquil, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, en donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente hasta por 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino;

R^5 y R^6 se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, C_{1-6}alquil$_1$, amino, -COOH, -O$(C_{1-6}$alquil$_1)$, -NH$(C_{1-6}$alquil$_1)$, -N$(C_{1-6}$alquil$_1)(C_{1-6}$alquil$_1)$, $-SO_2NH_2$, -SO_2NH$(C_{1-6}$alquil$_1)$, -SO_2N$(C_{1-6}$alquil$_1)(C_{1-6}$alquil$_1)$, -N$(C_{1-6}$alquil$_1)$CO$(C_{1-6}$alquil$_1)$, N$(C_{1-6}$alquil$_1)CO_2(C_{1-6}$alquil$_1)$, -NHS$O_2(C_{1-6}$alquil$_1)$, -N$(C_{1-6}$alquil$_1)SO_2(C_{1-6}$alquil$_1)$, -SO_2NHCO$(C_{1-6}$alquil$_1)$, -CONHS$O_2(C_{1-6}$alquil$_1)$, -CONH$(C_{1-6}$alquil$_1)$, -CON$(C_{1-6}$alquil$_1)$(C_{1-6}alquil$_1)$,-$CO_2(C_{1-6}$alquil$_1)$, -CO$(C_{1-6}$alquil$_1)$ y -$SO_{0-2}(C_{1-6}$alquil$_1)$,

En donde C_{1-6}alquil$_1$ se elige independientemente en cada caso y es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxi, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, alcoxi, grupo carbocíclico o heterocíclico, -COOH, $-SO_2NH_2$, -SO_2NH$(C_{1-4}$alquilo), -SO_2N$(C_{1-4}$alquil$)(C_{1-4}$alquilo), -N$(C_{1-4}$alquil$)$CO$(C_{1-4}$alquilo), N$(C_{1-4}$alquil$)CO_2(C_{1-4}$alquilo), -NHSO_2(alquilo), -N$(C_{1-4}$alquil$)SO_2(C_{1-4}$alquilo), -SO_2NHCO$(C_{1-4}$alquilo), -CONHS$O_2(C_{1-4}$alquilo), -CONH$(C_{1-4}$

$_4$alquilo), -CON(C_{1-4}alquil)(C_{1-4}alquilo), -CO_2(C_{1-4}alquilo), -CO(C_{1-4}alquilo), y -SO_{0-2}(C_{1-4}alquilo);

R^3 y R^4 se eligen, independientemente, en cada caso, y se definen igual que R^5 y R^6;

X se elige a partir de hidróxigeno, hidroxi, amino, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6}alcoxi;

T se elige a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} alcoxi;

Q es un fenilo, naftilo, quinolinilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo simétrico o asimétrico, tiadiazolilo simétrico o asimétrico, triazolilo simétrico o asimétrico, pirazolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, o triazolopirazinilo;

Cada uno de los cuales puede ser no sustituido o sustituido hasta con tres sustituyentes independientemente seleccionados de i) y ii), en donde

i) representa hidroxi, ciano, halógeno, nitro, amino, mono o di(C_{1-6})alquilamino, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}alcoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

ii) representa cadena recta o ramificada C_{1-6}alquilo que opcionalmente contiene heteroátomos y opcionalmente se sustituye por uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos;

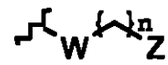
W es hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, o CR^7R^8, en donde R^7 y R^8 son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, C_{1-6}alquilo de cadena recta o ramificada, o R^7 y R^8 se pueden tomar juntos para representar una porción cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono;

Z es hidrógeno, hidroxi, C_{1-6}alcoxi, C_{3-7}cicloalquil, C_{3-7}cicloalquil(C_{1-3}alcoxi) de cadena recta o ramificada, amino, mono o di C_{1-6}alquilamino, un grupo carbocíclico o heterocíclico, o NR^9COR^{10} en donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C_{1-6}alquilo de cadena recta

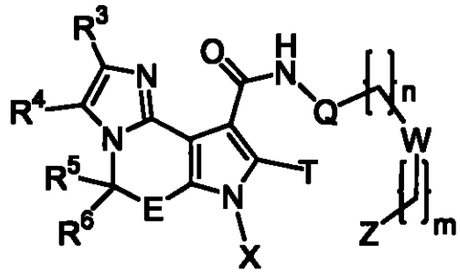
o ramificada, o R^9 y R^{10} se pueden unir para formar un anillo C_{3-7} cicloalquilo, o

Z es un fenilo, naftilo, quinolinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo simétrico o asimétrico, triazolilo simétrico o asimétrico, oxadiazolilo simétrico o asimétrico, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolona, 4,5-dihidroimidazolilo, o 1,4,5,6-grupo tetrahidropirimidinilo;

 , y  representan una cadena de carbono opcionalmente sustituida por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, mono o di C_{1-6}alquilamino, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, cadena recta o ramificada de C_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, y
m es 0, 1, 2, ó 3; y
n es 0, 1, 2, ó 3.

En una materialización física, W es un enlace, m es 0, y Z es hidrógeno, es decir,  representa hidrógeno. Alternativamente, esto se puede considerar como compuestos en donde W es hidrógeno, m es 0, y Z se encuentra ausente. Así, en esta materialización física, Q se sustituye opcionalmente como se define anteriormente y también opcionalmente transporta una cadena de carbono opcionalmente sustituida como se define anteriormente.

Además se proporciona compuestos de Fórmula II



Fórmula II

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

En donde las variables E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z son como se definen para la Fórmula I.

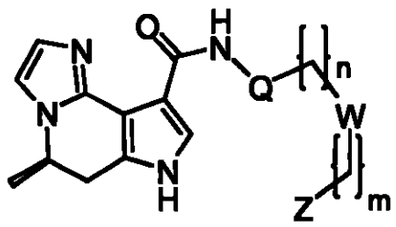
Los compuestos de Fórmula II incluyen compuestos en donde R^1 y R^2 son hidrógeno; k es 1 ó 2;

R^3, R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y

X y T son ambos hidrógeno (en adelante denominados compuestos de **Fórmula IIa**).

Otros compuestos de Fórmula II son aquéllos en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno, y k es 1 (compuestos de **Fórmula IIb**).

Los compuestos de Fórmula II particularmente recomendados son los compuestos de Fórmula IIc.

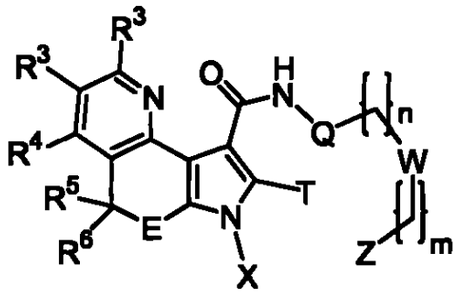


Fórmula IIc

En la Fórmula IIc (anterior) la conformación del grupo metilo en la posición 4 de la estructura de anillo indaceno denota (S) estereoquímica.

En otra materialización física, la invención incluye compuestos de Fórmula III.

990

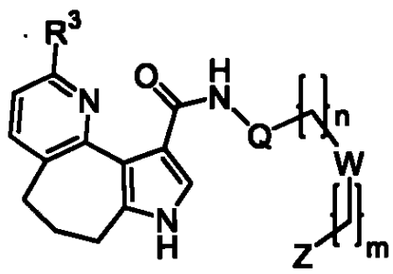


Fórmula III

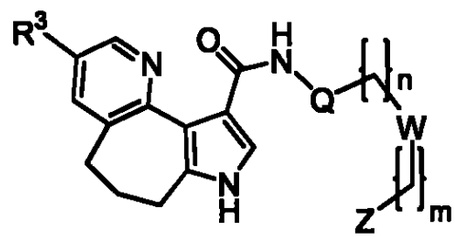
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z se definen como de Fórmula I.

La definición de la variable R^3 en la posición 2 del anillo piridilo es independiente de su definición en la posición 3.

Los compuestos específicos de Fórmula III son aquellos en donde k es 2 y R^1 y R^2 son hidrógeno (compuestos de **Fórmula IIIa**). Otros compuestos de Fórmula III son compuestos k es 2; R^1 y R^2 son hidrógeno; R^3, R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente en cada caso, de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula IIIb**). Asimismo, se incluye en particular como compuestos de Fórmula III los compuestos de Fórmula IIIc y Fórmula IIId.



Formula IIIc

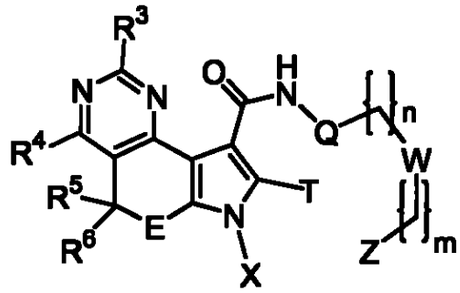


Formula IIId

En donde R^3 es hidrógeno o metilo.

La invención también incluye compuestos de Fórmula IV

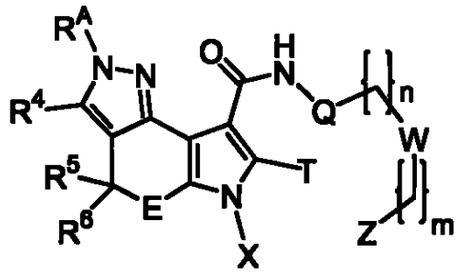
991
994



Fórmula IV

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z se encuentran como se define para la Fórmula I. Los compuestos particulares de Fórmula IV son aquellos compuestos en donde k es 2 y R^1 y R^2 son hidrógeno (compuestos de **Fórmula IVa**). Otros compuestos de Fórmula IV son aquellos compuestos en donde k es 2; R^1 y R^2 son hidrógeno; R^3, R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente, en cada caso, de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula IVb**). Los compuestos de Fórmula IV particularmente incluyen compuestos en donde k es 2 y R^1, R^2 R^3, R^4, R^5, y R^6 son todos hidrógeno (compuestos de **Fórmula IVc**).

En otra materialización física, el invento incluye compuestos de Fórmula V.



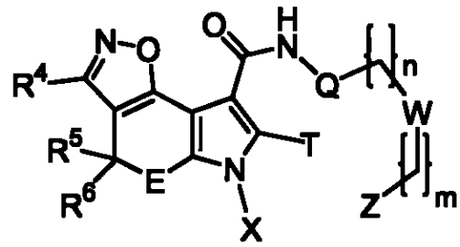
Fórmula V

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^A, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z son como en la Fórmula I. En una materialización física más específica, la invención incluye compuestos de Fórmula V en donde k es 2 y R^1 y R^2 son hidrógeno (compuestos de **Fórmula Va**).

992

Inclusive otros compuestos de Fórmula V son aquellos compuestos en donde k es 2; R^1 y R^2 son hidrógeno; R^A es C_{1-6}alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, fenilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, o pirrolilo; R^3, R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula Vb**). En una materialización física incluso más específica, la invención incluye compuestos de Fórmula V en donde k es 2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son todos hidrógeno; y R^A es metilo, etilo, o piridilo.

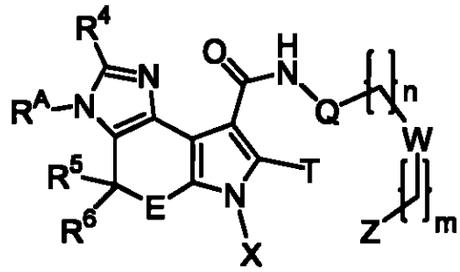
Aun otra materialización física de la invención incluye compuestos de Fórmula VI.



Fórmula VI

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z son como se define en la Fórmula I. Compuestos particulares de Fórmula VI son los compuestos en donde k es 2 y R^1 y R^2 son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIa**). Otros compuestos de Fórmula VI son compuestos en donde k es 2; y R^1 y R^2 son ambos hidrógeno; R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIb**). Una materialización física en particular de la invención incluye compuestos de Fórmula VI en donde k es 2; y R^1, R^2, R^5, R^6, X y T son todos hidrógeno; y R^4 es metilo (compuestos de **Fórmula VIc**).

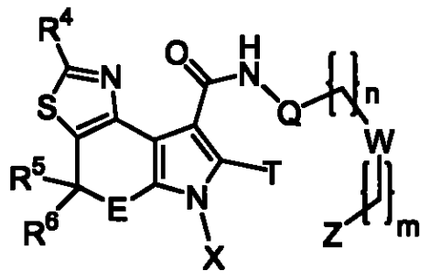
Incluso en otra materialización física, la invención proporciona compuestos de Fórmula VII



Fórmula VII

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^A, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z se definen como de Fórmula I. Incluidos como compuestos de Fórmula VII se encuentran los compuestos en donde k es 2 y R^1 y R^2 son hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIIa**). Más particularmente, la invención incluye compuestos de Fórmula VII en donde k es 2; R^1 y R^2 son hidrógeno; R^A es metilo, etilo, o piridilo; R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIIb**). Asimismo, la invención incluye particularmente compuestos de Fórmula VII en donde k es 2; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, X y T son todos hidrógeno; y R^A es metilo (compuestos de **Fórmula VIIc**).

Asimismo, se incluye como compuestos de la invención los compuestos de Fórmula VIII.



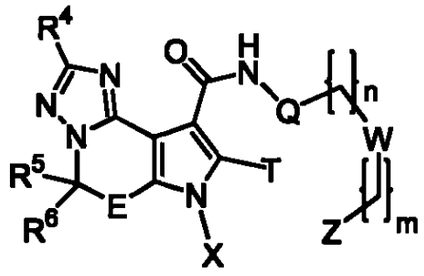
Fórmula VIII

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables E, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W,

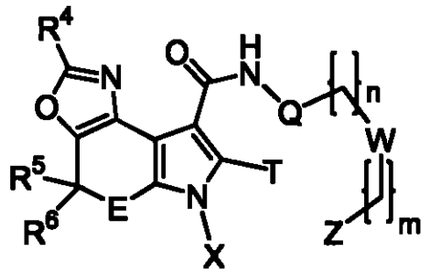
y Z son como se define para la Fórmula I. Dichos compuestos de Fórmula VIII incluyen compuestos en donde k es 2 y R^1 y R^2 son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIIIa**). Incluso en otra materialización física, la invención proporciona compuestos de Fórmula VIII en donde k es 2; R^1 y R^2 son ambos hidrógeno; R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi; y X y T son ambos hidrógeno (compuestos de **Fórmula VIIIb**). Más particularmente, la invención proporciona compuestos de Fórmula VIII en donde k es 2; R^1, R^2, R^5, R^6, X, y T son todos hidrógeno; y R^4 es metilo (compuestos de **Fórmula VIIIc**).

Para cada una de las Fórmulas IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VIIa, VIIb, VIIc, VIIIa, VIIIb, y VIIIc las variables n, m, Q, W, y Z son como se definen para la Fórmula I.

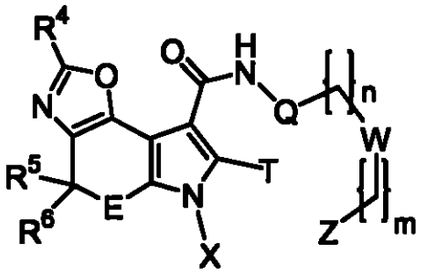
Materializaciones físicas alternativas de la invención incluyen compuestos de Fórmula IX, Fórmula X, Fórmula XI, y Fórmula XII (que se muestran más adelante) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, n, m, T, X, Q, W, y Z son como se definen para la Fórmula I.



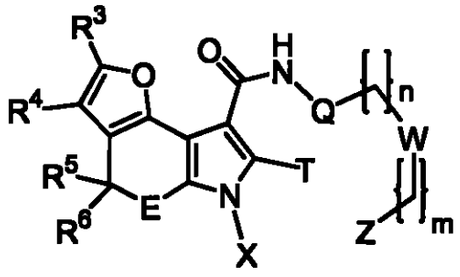
Formula IX



Formula X

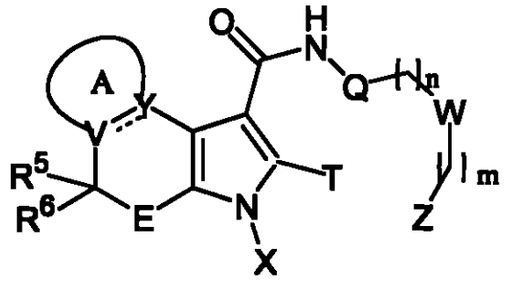


Formula XI



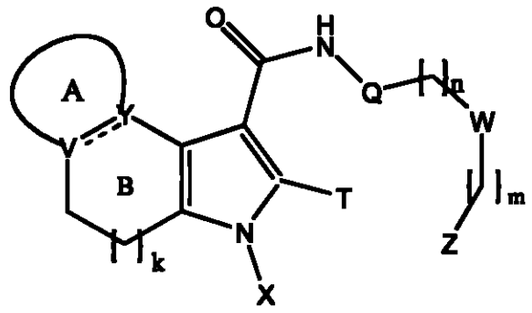
Formula XII

Otros compuestos que proporciona la invención, pero que se encuentran fuera de la definición de la Fórmula I general, incluyen compuestos de la Fórmula



En donde Y es nitrógeno, y todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I.

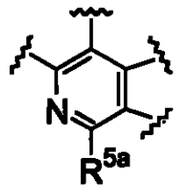
Asimismo, la invención proporciona compuestos de la Fórmula B-1:



B-1

En donde el "anillo B" es un anillo dividido en 5-9 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, NR^A, S, y oxígeno. El anillo B es saturado, insaturado o aromático. Todas las demás variables son como se define para la Fórmula I.

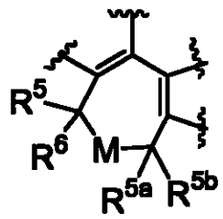
Los compuestos recomendados de B-1 son aquéllos en donde el anillo b tiene la Fórmula:



en donde

R^{5a} es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o fenilo sustituido opcionalmente por C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

Otros compuestos recomendados de B-1 son aquéllos en donde el anillo b tiene la Fórmula



en donde

R^5 y R^6 llevan las definiciones antes proporcionadas con respecto a Fórmula A o Fórmula I;

M es NR' u oxígeno; y

R^{5a} y R^{5b} son independientemente

hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

fenilo, piridilo, fenil(C_1-C_6)alquilo, o piridil(C_1-C_6)alquilo, en donde cada fenilo y piridilo es sustituido opcionalmente por C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino; y

R' es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, , C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, en donde cada arilo y heteroarilo es sustituido opcionalmente hasta por 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino.

Compuestos más recomendados de este grupo son aquéllos en donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

M es NR' en donde R' es

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, en donde cada arilo y heteroarilo es sustituido opcionalmente hasta por 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino; y

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno.

Incluso otros compuestos más recomendados de este grupo son aquéllos en donde

X y T son hidrógeno; y

R^{3a} y cada R^3 independientemente representan

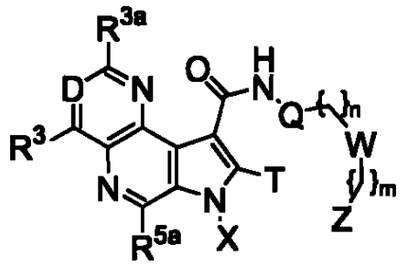
hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, en donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo e imidazolilo es sustituido opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

Incluso otros compuestos más recomendados de este grupo son aquéllos en donde R' es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por fenilo o piridilo, en donde cada fenilo o piridilo es sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi, amino, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi.

Compuestos particularmente recomendados de este grupo son aquellos en donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;
M es oxígeno; y
R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno.

Asimismo, en la Fórmula B-1, se incluyen Fórmulas XIII y XIV.



Fórmula XIII

en donde
X, T, Q, n, W, m, y Z son como se define anteriormente respecto de la Fórmula A o Fórmula I;
D es nitrógeno o CR^3 en donde

R^{3a} y cada R^3 independientemente representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, nitro(C_1-C_6)alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por arilo o heteroarilo; y

R^{5a} es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o fenilo sustituido opcionalmente por C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

En un aspecto específico de la Fórmula XIII, D es CR^3 (en adelante denominada Fórmula XIII-a).

En otro aspecto específico de la Fórmula XIII, D es nitrógeno (en adelante denominada Fórmula XIII-b).

Compuestos recomendados de las Fórmulas XIII-a y XIII-b son aquéllos en donde R^{5a} es hidrógeno.

Otros compuestos recomendados de las Fórmulas XIII-a y XIII-b son aquéllos en donde R^{5a} es hidrógeno;

X y T son hidrógeno; y

R^{3a} y cada R^3 independientemente representa

hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquil, ciano(C_1-C_6)alquilo, o nitro(C_1-C_6)alquilo, o

fenil, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, en donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, e imidazolilo es sustituido opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

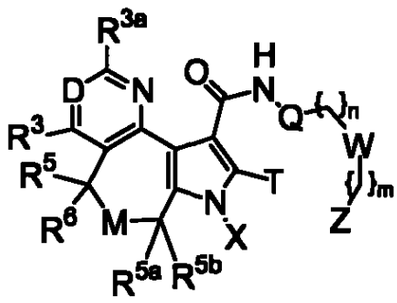
1000.

Incluso otros compuestos recomendados de las Fórmulas XIII-a y XIII-b son aquéllos en donde R^{5a} es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquil, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

Aun otros compuestos recomendados de las Fórmulas XIII-a y XIII-b son aquéllos en donde R^{5a} es hidrógeno; y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

Como se observa líneas arriba, en la Fórmula B-1, se incluye la Fórmula XIV.



Fórmula XIV

en donde

X, T, Q, n, W, m, y Z son como se define líneas arriba respecto de la Fórmula A o Fórmula I;

M es NR' u oxígeno;

D es nitrógeno o CR^3 en donde

R^{3a} y cada R^3 independientemente representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, nitro(C_1-C_6)alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por arilo o heteroarilo;

R^{5a} y R^{5b} son independientemente

hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

fenil, piridil, fenil(C_1-C_6)alquil, o piridil(C_1-C_6)alquil, en donde cada fenilo y piridilo es sustituido opcionalmente por

C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino; y.

R' es

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, en donde cada arilo y heteroarilo es sustituido opcionalmente hasta por 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino.

En un aspecto específico de la Fórmula XIV, D es CR^3 (en adelante denominada Fórmula XIV-a).

En otro aspecto específico de la Fórmula XIV, D es nitrógeno (en adelante denominada Fórmula XIV-b).

Compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

M es NR' en donde R' es

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquil, amino(C_1-C_6)alquil, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquil, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, en donde cada arilo y heteroarilo es sustituido opcionalmente hasta por 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino; y

R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno.

Incluso otros compuestos recomendados de este grupo de Fórmulas XIV-a y XIV-b son aquéllos en donde

X y T son hidrógeno; y

R^{3a} y cada R^3, independientemente, representa

hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, en donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, y imidazolilo es sustituido opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

Otros compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde cada R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

Otros compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

Otros compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituidos por fenilo o piridilo, en donde cada fenilo o piridilo es sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi, amino, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi.

Incluso otros compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

M es oxígeno; y

R^{5b} y R^{5b} son hidrógeno.

Compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde

X y T son hidrógeno; y

R^{3a} y cada R^3, independientemente, representa

hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-

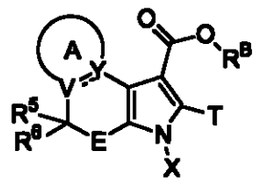
C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, o nitro(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido por fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, en donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, y imidazolilo es sustituido opcionalmente por uno o dos grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

Otros compuestos recomendados en este grupo son aquéllos en donde cada R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

Otros compuestos recomendados de este grupo son aquéllos en donde R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

La invención proporciona además intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la invención. Así, la invención comprende compuestos de las siguientes Fórmulas



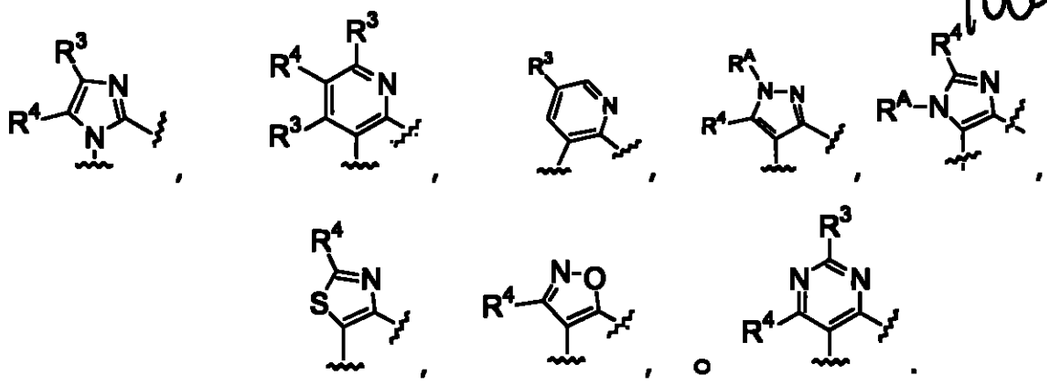
Fórmula XV

en donde

el anillo A, Y, V, E, R5, R^6, X y T tienen las definiciones señaladas con respecto a la Fórmula A; y
R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

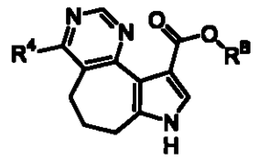
Compuestos específicos de la Fórmula XV incluyen aquéllos en donde U es nitrógeno, NR^A, S, u O; V es nitrógeno, carbono o CH; e Y es carbono, o CH;

Compuestos recomendados de la Fórmula XV son aquéllos en donde el anillo A representa



Los grupos recomendados R^A, R^3, y R^4 en los compuestos de la Fórmula XV son hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi.

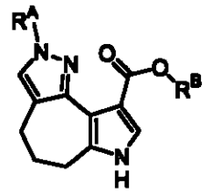
Compuestos recomendados de XV incluyen aquéllos de las Fórmulas XVI, XVII.



Fórmula XVI

en donde:

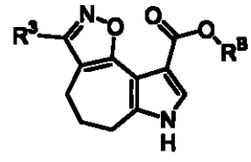
R^4 se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi.



Fórmula XVII

en donde:

R^A se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo, y fenilo; y



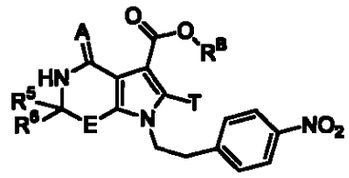
Fórmula XVIII

1005

en donde:

R^3 es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

La invención comprende compuestos de las Fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, y I-5.



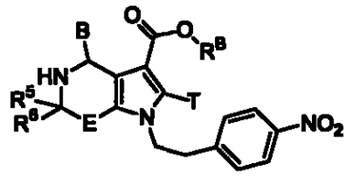
Fórmula I-1

en donde:

A es oxígeno o azufre;

E, R^5, R^6, y T tienen la definición señalada con respecto a la Fórmula I y Fórmula A; y

R^B es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

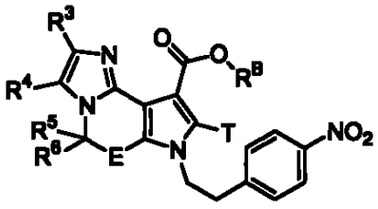


Fórmula I-2

en donde

B es $-SCH_3$ o $-NH(CH_2)CH(OCH_3)_2$; y

R^B se elige de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.



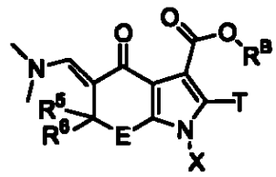
Fórmula I-3

en donde

E, R^5, R^6, y T tienen la definición señalada con respecto a la Fórmula I y Fórmula A; y

R^3 y R^4 independientemente tienen las mismas definiciones que R^5 y R^6; y

R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

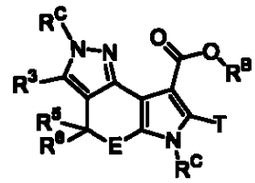


Fórmula I-4

en donde:

E, X, R^5, R^6, y T tienen la definición señalada con respecto a la Fórmula I y Fórmula A; y

R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.



Fórmula I-5

en donde:

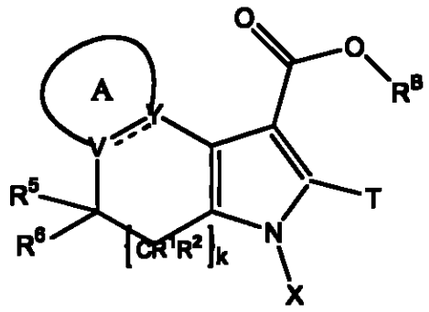
E, R^5, R^6, y T tienen la definición señalada con respecto a la Fórmula I y Fórmula A; y

R^3 se define igual que R^5 y R^6; y

R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo;

R^C se elige independientemente en cada caso a partir de t-butoxicarbonilo, fenilo, fenilsulfonilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, y etilcarbamoilo.

Cada esquema sintético que se proporciona en la sección "Preparación de Compuestos" (más adelante) involucra la reacción de un compuesto éter para formar una amida. Por ejemplo, véase el paso 11 del Esquema 1. De esta forma, la invención proporciona intermedios éter de la Fórmula XX.

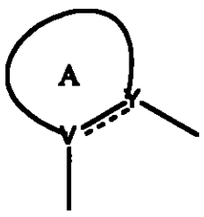


Fórmula XX

en donde

R^1 y R^2 se eligen independientemente en cada caso a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, y mono o dialquilamino, mono o dialquilaminoalquilo, alcoxi, y k es 0, 1, 2, ó 3;

El grupo



denominado "anillo A" representa un anillo heterocíclico sustituido, opcionalmente saturado, insaturado o aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el enlace $V\!=\!\!-\!\!-\!Y$ es un enlace simple, doble o aromático;

V es nitrógeno, carbono, o CH;

Y es carbono, o CH;

R^5 y R^6 se pueden juntar para formar un grupo carbonilo; o

R^5 y R^6 se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, $alquil_1$, amino, -COOH, $-O(alquil_1)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquil_1)$, $-SO_2N(alquil_1)(alquil_1)$, $-N(alquil_1)CO(alquil_1)$, $N(alquil_1)CO_2(alquil_1)$, $-NHSO_2(alquil_1)$, $-N(alquil_1)SO_2(alquil_1)$, $-SO_2NHCO(alquil_1)$, $-CONHSO_2(alquil_1)$, $-CONH(alquil_1)$, $-CON(alquil_1)(alquil_1)$, $-CO_2(alquil_1)$,

-CO(alquil$_1$), -SO$_{0-2}$(alquil$_1$), arilo carbocíclico sustituido opcionalmente y grupo heteroarilo sustituidos opcionalmente que tienen de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos;

En donde alquil$_1$ se elige independientemente en cada caso, y es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples y es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: hidroxi, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, alcoxi, -COOH, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NH(alquilo), -SO$_2$N(alquil)(alquilo), -N(alquil)CO(alquilo), N(alquil)CO$_2$(alquilo), -NHSO$_2$(alquilo), -N(alquil)SO$_2$(alquilo), -SO$_2$NHCO(alquilo), -CONHSO$_2$(alquilo), -CONH(alquilo), -CON(alquil)(alquilo), -CO$_2$(alquilo), -CO(alquilo), -SO$_{0-2}$(alquilo);

X se elige a partir de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo, y alcoxi;

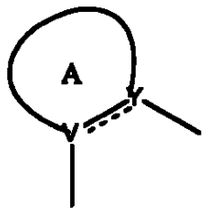
T se elige a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquil, y alcoxi; y

R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

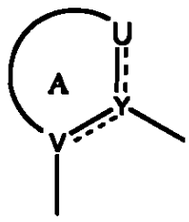
Compuestos recomendados de la Fórmula XX incluyen compuestos en donde

R^1 y R^2 se eligen independientemente en cada caso a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, haloalquilo, mono o diamino(C$_{1-6}$)alquilo, C$_{1-6}$ alquilo, C$_{2-6}$alquenilo, C$_{2-6}$alquinilo y C$_{1-6}$ alcoxi, y k es 0, 1, 2, ó 3;

El grupo



o el "anillo A" es un grupo de la Fórmula:



que es un anillo heterocícilico saturado, insaturado o aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde los enlaces U---Y y V---Y pueden ser enlaces simples, dobles o aromáticos,

U es nitrógeno, NR^A, S, u O;

V es nitrógeno, carbono o CH;

Y es carbono, o CH;

y dicho anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático se elige a partir de:

tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, esoxazolilo, triazolilo simétrico y asimétrico, pirrolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolona, 4,5-dihidroimidazolilo, y 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo,

Cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en cualquier nitrógeno disponible mediante R^A y sustituido opcionalmente en cualquier carbono disponible mediante R^3 y R^4, en donde:

R^A se elige a partir de hidrógeno, $C_{1-6}alquil_1$, arilo carbocíclico sustituido opcionalmente y grupos heteroarilo sustituidos opcionalmente que tienen de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y forman 1 a 3 heteroátomos;

R^5 y R^6 se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, $C_{1-6}alquil_1$, amino, -COOH, $-O(C_{1-6}alquil_1)$, $-NH(C_{1-6}alquil_1)$, $-N(C_{1-6}alquil_1)(C_{1-6}alquil_1)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}alquil_1)$, $-SO_2N(C_{1-6}alquil_1)(C_{1-6}alquil_1)$, $-N(C_{1-6}alquil_1)CO(C_{1-6}alquil_1)$, $N(C_{1-6}alquil_1)CO_2(C_{1-6}alquil_1)$, $-NHSO_2(C_{1-6}alquil_1)$, $-N(C_{1-6}alquil_1)SO_2(C_{1-6}alquil_1)$, $-SO_2NHCO(C_{1-6}alquil_1)$, $-CONHSO_2(C_{1-6}alquil_1)$, $-CONH(C_{1-6}alquil_1)$, $-CON(C_{1-6}alquil_1)(C_{1-6}alquil_1)$, $-CO_2(C_{1-6}alquil_1)$, $-CO(C_{1-6}alquil_1)$ y $-SO_{0-2}(C_{1-6}alquil_1)$,

En donde C_{1-6}alquil$_1$ se elige independientemente en cada caso y es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples y es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: hidroxi, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, alcoxi, grupo carbocíclico o heterocíclico, -COOH, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}alquil)$, $-SO_2N(C_{1-4}alquil)(C_{1-4}alquilo)$, $-N(C_{1-4}alquil)CO(C_{1-4}alquilo)$, $N(C_{1-4}alquil)CO_2(C_{1-4}alquilo)$, $-NHSO_2(alquilo)$, $-N(C_{1-4}alquil)SO_2(C_{1-4}alquilo)$, $-SO_2NHCO(C_{1-4}alquilo)$, $-CONHSO_2(C_{1-4}alquilo)$, $-CONH(C_{1-4}alquilo)$, $-CON(C_{1-4}alquil)(C_{1-4}alquilo)$, $-CO_2(C_{1-4}alquilo)$, $-CO(C_{1-4}alquilo)$, y $-SO_{0-2}(C_{1-4}alquilo)$;

R^3 y R^4 se eligen independientemente en cada caso, y se definen igual que R^5 y R^6;

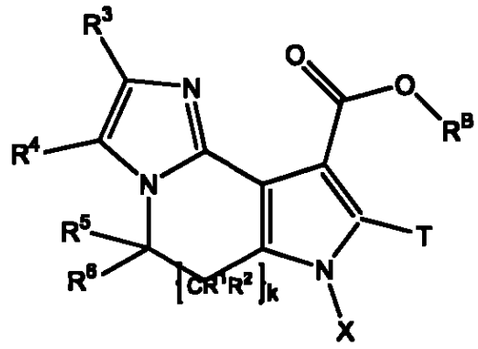
X se elige a partir de hidrógeno, hidroxi, amino, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6}alcoxi;

T se elige a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} alcoxi; y

R^B se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

Dichos compuestos se denominarán compuestos de la **Fórmula XXa**.

Los intermedios de éter nuevos de esta invención se diferencian principalmente del tipo de "anillo A" presente, aunque pueden presentarse otras diferencias. Una clase de intermedios que proporciona esta invención se representa mediante la Fórmula XXI.



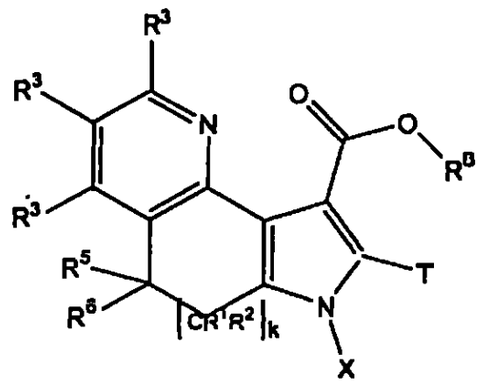
Fórmula XXI

En donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se define para la Fórmula XXa. Intermedios recomendados de la Fórmula

1011

XXI son aquéllos compuestos en donde R^B se define como se define para la Fórmula XXa; k es 1 ó 2; R^1 y R^2 son ambos hidrógeno; y R^3, R^4, R^5, y R^6, se eligen independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi (compuestos de **Fórmula XXIa**).

Asimismo, la invención proporciona intermedios de éter que tienen un "anillo A" de piridilo como los compuestos de Fórmula XXII

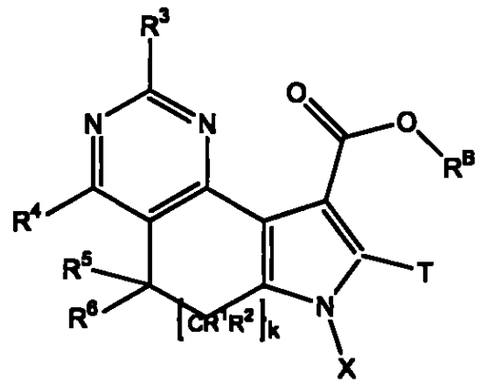


Fórmula XXII

En donde R^3 se selecciona independientemente en cada caso y es como se define para la Fórmula XXa y R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, k, X, T; y R^B se define también como para la Fórmula XXa. Particularmente, la invención proporciona como compuestos de Fórmula XXII, compuestos en donde R^B se define como para la Fórmula XXa; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, k, X, y T son todos hidrógeno; R^3 es hidrógeno en las posiciones 3- y 4- del grupo piridilo de "anillo A", y se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi en la posición 2- de este grupo piridilo de "anillo A" (compuestos de **Fórmula XXIIa**). También se proporciona como compuestos de Fórmula XXII, compuestos en donde R^B se define como para la Fórmula XXa; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, k, X, y T son todos hidrógeno; R^3 es hidrógeno en las posiciones 2- y 4- del grupo piridilo de "anillo A", y se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi en la

posición 3- de este grupo piridilo de "anillo A" (compuestos de **Fórmula XXIIb**).

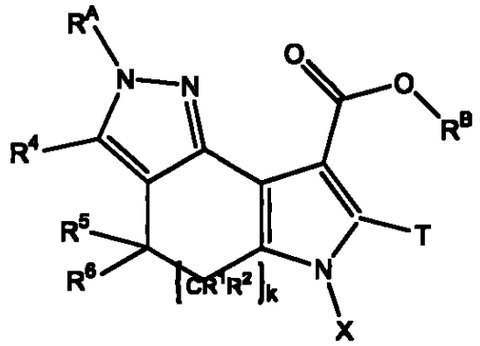
La invención proporciona intermedios de Fórmula **XXIII** que tienen un "anillo A" de pirimidinilo



Fórmula XXIII

En donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se define en la Reivindicación XXa. Compuestos recomendados de Fórmula XXIII incluyen compuestos en donde k es 2; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, X, y T son todos hidrógeno; R^B se define como para la Fórmula XXa; y R^4 se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi (compuestos de Fórmula XXIIIa).

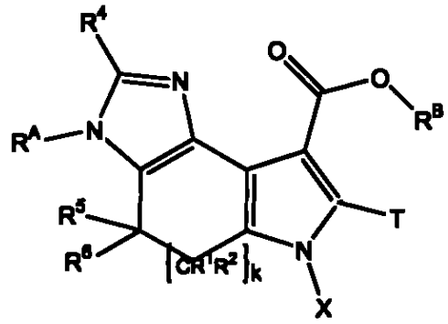
En una materialización física, la invención proporciona compuestos de Fórmula XXIV en donde el "anillo A" es un pirrol



Fórmula XXIV

En donde R^A, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se define en la Fórmula XXa. Compuestos recomendados de la Fórmula XIV incluyen compuestos en donde k es 2; R^A se elige a partir de hidrógeno, metilo, etilo, y fenilo; R^B es como se define en la Fórmula XXa; y R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, X, y T son todos hidrógeno (compuestos de **Fórmula XXIVa**).

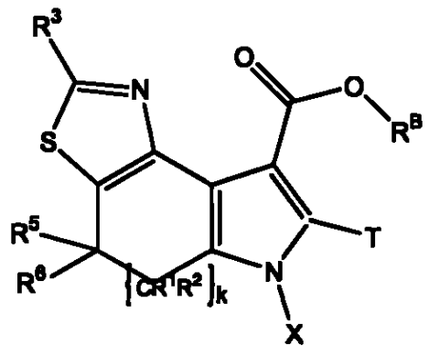
Además, la invención incluye compuestos de Fórmula XXV



Fórmula XXV

En donde R^A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se define para la Fórmula XXa. También se incluyen como compuestos de Fórmula XV los compuestos en donde k es 2; R^A, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, k, X, y T son todos hidrógeno; R^B es como se define para la Fórmula XXa; y R^4 se elige de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi (compuestos de **Fórmula XXVa**).

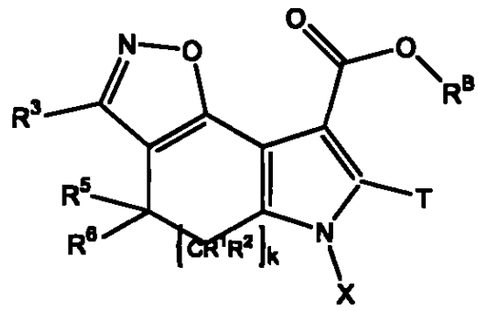
En otra materialización física, la invención proporciona intermedios de éter nuevos de Fórmula XXVI que tienen "anillos A" de tiazol.



Fórmula XXVI

En donde R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se definen para la Fórmula XXa. De preferencia, compuestos de esta clase son aquéllos compuestos en donde k es 2; R^1, R^2, R^5, R^6, X, y T son hidrógeno; R^B es como se define para la Fórmula XXa; y R^3 se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi (compuestos de **Fórmula XXVIa**).

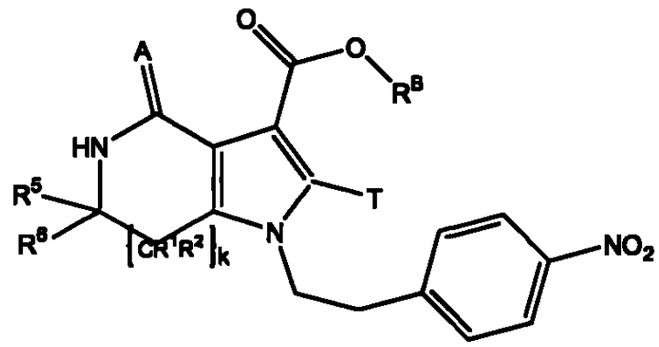
Otra clase de intermedios éter de la invención se representa mediante compuestos de Fórmula XXVII que tienen un "anillo A" de isoxazol.



Fórmula XXVII

En donde R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, k, X, T, y R^B son como se define para la Fórmula XXa. De preferencia, compuestos de esta clase son aquellos compuestos en donde k es 2; R^1, R^2, R^5, R^6, X, y T son hidrógeno; R^B es como se define para la Fórmula XXa; y R^3 se elige a partir de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi (compuestos de **Fórmula XVIIa**).

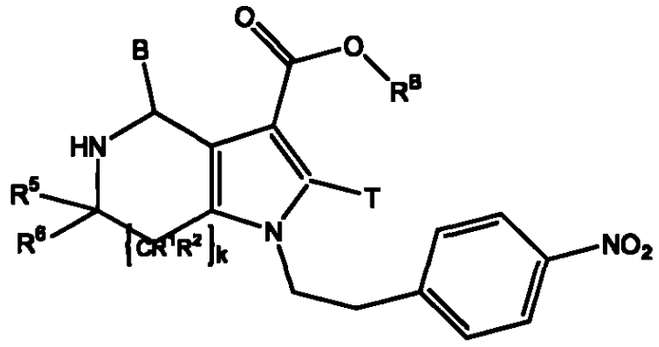
En un número de los pasos de síntesis utilizados para generar compuestos de la invención se utilizan intermedios protegidos nuevos. Estos intermedios protegidos incluyen compuestos de Fórmula XXX útiles en la síntesis de compuestos de la invención que tiene un "anillo A" de imidazol



Fórmula XXX

En donde A es oxígeno o azufre; k, R^1, R^2, R^5, R^6, R^B y T son como se define para la Fórmula XXa.

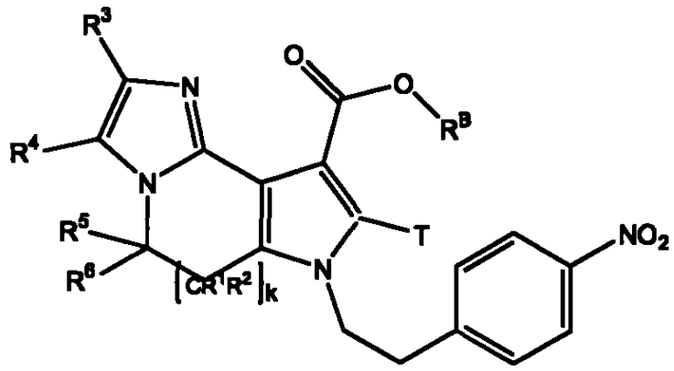
Otra clase de intermedios protegidos útiles en la síntesis de compuestos de la invención que tienen un "anillo A" de imidazol son compuestos de Fórmula XXXI.



Fórmula XXXI

En donde B es $-SCH_3$ o $-NH(CH_2)CH(OCH_3)_2$ y k, R^1, R^2, R^5, R^6, R^B y T son como se define para la Fórmula XXa.

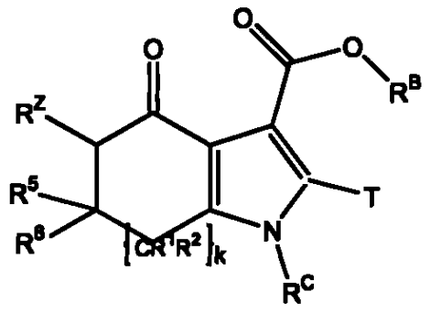
También se proporcionan compuestos de Fórmula XXXII



Fórmula XXXII

En donde todas las variables presentes en compuestos de Fórmula XXXII se definen como para los compuestos de Fórmula XXa.

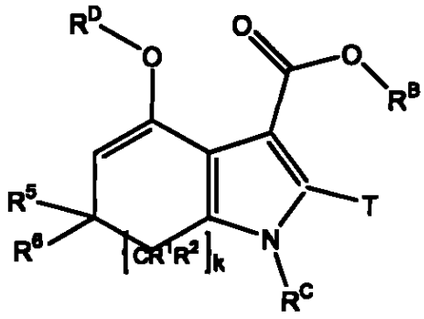
Otras clases de intermedios nuevos que proporciona la invención son intermedios que tienen grupos protectores BOC y TMS (o análogos de dichos grupos) como compuestos de Fórmula XXXIII.



Fórmula XXXIII

En donde R^C se elige a partir de t-butoxicarbonilo, fenilo, alquilsulfonilo, y etilcarbamoilo; R^Z es hidrógeno o bromo; y k, R^B, R^1, R^2, R^5, R^6, y T se definen como para compuestos de Fórmula XXa.

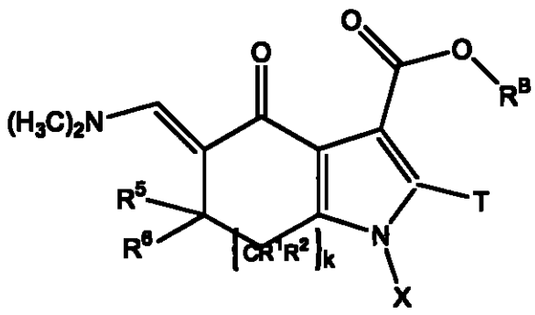
También se proporciona compuestos de Fórmula XXXIV.



Fórmula XXXIV

R^C se elige a partir de t-butoxicarbonilo, fenilo, fenilsulfonilo, alquilsulfonilo, y etilcarbamoilo;
R^D se elige a partir de trimetilsililo, sililmetil éter, y t-butildimetilsililo; y
k, R^B, R^1, R^2, R^5, R^6, y T se definen como de Fórmula XXa.

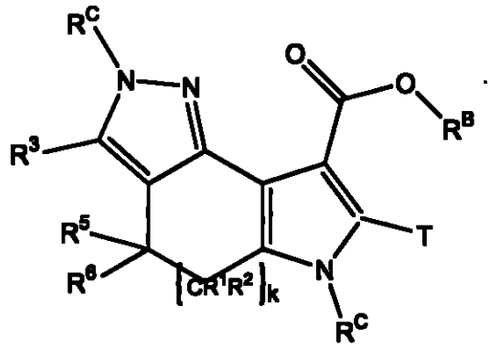
Asimismo, la invención proporciona como intermedios compuestos de Fórmula XXXV



Fórmula XXXV

En donde k, R^B, R^1, R^2, R^5, R^6, X y T se definen como para la Fórmula XXa.

Finalmente, la invención proporciona compuestos de Fórmula XXXVI como intermedios



Fórmula XXXVI

R^C se elige independientemente en cada caso a partir de t-butoxicarbonilo, fenilo, fenilsulfonilo, alquilsulfonilo, y etilcarbamoilo, y todas las demás variables son como se define para los compuestos de la Fórmula XXa.

Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos, como 5,6-Dihydro-4H-1,3a,6-triaza-as-indacenos,3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácidos carboxílicos, 4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácidos carboxílicos, 3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácidos carboxílicos, 1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácidos carboxílicos, 1,3,7-triaza- ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico fenil amida y

compuestos correspondientes, que enlazan mediante gran afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores $GABA_A$, incluyendo receptores $GABA_A$ humanos. Esta invención también incluye los compuestos que enlazan o muestran gran selectividad al sitio benzodiazepina de los receptores $GABA_A$, incluyendo receptores $GABA_A$ humanos. Sin pretender limitarse por ninguna teoría en particular, se cree que la interacción de los compuestos de la Fórmula I con el sitio benzodiazepina genera la utilidad farmacéutica de estos compuestos.

Asimismo, la invención comprende métodos de tratamiento a pacientes que necesitan dicho tratamiento mediante una cantidad del compuesto de la invención, suficiente para alterar los síntomas de un trastorno del SNC. Los compuestos de las invenciones que actúan como agonistas en subtipos de receptores $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ son útiles para el tratamiento de trastornos de ansiedad como trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno generalizado de ansiedad; trastornos por tensión incluyendo tensión postraumática, y trastornos por tensión aguda. Compuestos de la invención que actúan como agonistas en los subtipos de receptor $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\beta_2$ son también útiles en el tratamiento de trastornos depresivos o bipolares y en el tratamiento de los trastornos del sueño. Los compuestos de la invención que actúan como agonistas inversos en el subtipo de receptor $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ o subtipos de receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos incluyendo los que resultan del Síndrome Down, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson y demencia por hemorragia cerebral. Los compuestos de la invención que actúan como agonistas en el subtipo de receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de trastornos convulsivos como epilepsia. Compuestos que actúan como antagonistas en el sitio benzodiazepina son útiles en invertir el efecto de sobredosis de benzodiazepina y en el tratamiento de adicción a los fármacos y al alcohol.

Las enfermedades y/o desórdenes que se pueden tratar utilizando compuestos y composiciones de acuerdo con la invención incluyen:

Depresión, por ejemplo, depresión, depresión atípica, trastorno bipolar, fase depresiva de trastorno bipolar.

Ansiedad, por ejemplo, trastorno general de ansiedad (GAD), agorafobia, trastorno de pánico +/- agorafobia, fobia social, fobia específica, trastorno de tensión post-traumática, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), distimia, desórdenes de ajuste con perturbación anímica y ansiedad, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de tensión aguda por ansiedad anticipada, trastorno de ajuste, ciclotimia.

Trastornos del sueño, por ejemplo, trastornos del sueño incluyendo insomnio primario, trastorno del sueño de ritmo circadiano, disomnio NOS, disomnio NOS, parasomnias, incluyendo trastorno de pesadillas, disgripnia por terror, trastornos del sueño secundarios a depresión y/o ansiedad u otros trastornos mentales, trastornos del sueño inducidos por sustancias.

Deficiencia Cognitiva, por ejemplo, deficiencia cognitiva, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, deficiencia cognitiva leve (MCI), disminución cognitiva asociada a la edad (ARCD), hemorragia cerebral, daño cerebral traumático, demencia asociada al SIDA y demencia asociada a la depresión, ansiedad o sicosis.

Trastorno de Déficit de Atención, por ejemplo, Trastorno de Déficit de la Atención (ADD), Trastorno de Hiperactividad y Déficit de la Atención (ADHD).

La invención también proporciiona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas incluyen composicione farmacéuticas envasadas para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor $GABA_A$, por ejemplo, tratamiento de la ansiedad, depresión, trastornos del sueño o deficiencia cognitiva por modulación del receptor $GABA_A$. Las composiciones envasadas incluyen un envase que contiene una

1020

cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor $GABA_A$ como se ha descrito antese e instrucciones (por ejemplo, etiquetas) que indican el contenido de ligando de receptor $GABA_A$ que se debe usar para tratar un trastorno que responde a la modulación del receptor $GABA_A$ en el paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para potencializar las acciones de otros compuestos activos en el SNC, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en combinación con otro compuesto activo en el SNC. Dichos compuestos activos en el SNC incluyen, sin carácter limitativo, lo siguiente: para la ansiedad, agonistas y antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, $5\text{-}HT_{1A}$); para la ansiedad y depresión, antagonistas del receptor de neuroquinina o antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF_1); para trastornos del sueño, agonistas del receptor de melatonina; y para trastornos neurodegenerativos, tales como demencia por Alzheimer, agonistas nicotínicos, agentes muscarínicos, inhibidores de acetilcolinesterasa y agonistas del receptor de dopamina. Particularmente, la invención proporciona un método para potencializar la actividad antidepresiva de los inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (SSRIs) al administrar una cantidad efectiva de un compuesto del agonista GABA de la invención en combinación con un SSRI.

La administración en combinación se puede realizar de una manera análoga a la que se divulga en Da-Rocha, y otros, *J. Psychopharmacology* (1997) 11(3) 211-218; Smith, y otros, *Am. J. Psychiatry* (1998) 155(10) 1339-45; o Le, y otros, *Alcohol and Alcoholism* (1996) 31 Suppl. 127-132. Véase también, la discusión sobre el uso del ligando del receptor $GABA_A$ 3-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(1-metil-1,2,3-triazol-4-il) metiloxi-1,2,4-triazolo [3,4-a]ftalazina en combinación con agonistas nicotínicos, agonistas muscarínicoss, e inhibidores de acetilciolinesterasa, en las publicaciones internacionales PCT

Nos. WO 99/47142, WO 99/47171, y WO 99/47131, respectivamente. También véase a este respecto la publicación Internacional PCT No. WO 99/37303 para tratar el uso de una clase de ligandos del receptor $GABA_A$, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinas, en combinación con SSRIs.

La presente invención también pertenece a métodos para inhibir el enlace de compuestos de benzodiazepina, tales como Ro15-1788, a receptores $GABA_A$ cuyos métodos implican hacer que un compuesto de la invención entre en contacto con células que expresan receptores $GABA_A$, en donde el compuesto está presente en una concentración suficiente para inhibir el enlace de benzodiazepina a receptores $GABA_A$ *in vitro*. Este método incluye inhibir el enlace de compuestos de benzodiazepina a receptores $GABA_A$ *in vivo*, por ejemplo, en un paciente que recibe una cantidad de un compuesto de la Fórmula A o Fórmula I que sería suficiente para inhibir el enlace de compuestos de benzodiazepina a receptores $GABA_A$ *in vitro*. En una materialización física, dichos métodos son útiles para tratar sobredosis del fármaco de benzodiazepina. La cantidad de un compuesto que sería suficiente par inhibir el enlace de un compuesto de benzodiazepina al receptor $GABA_A$ se puede determinar fácilmente via un ensayo de enlace de receptor $GABA_A$, tal como el ensayo que se describe en el Ejemplo 24. Los receptores $GABA_A$ que se usan para determinar el enlace *in vitro* se pueden obtener de una variedad de fuentes, por ejemplo, de preparaciones de corteza de rata o de células que expresan receptores $GABA_A$ de humano clonados.

La presente invención también pertenece a métodos para alterar la actividad de transducción de señales, particularmente el conductor de iones de cloruro de receptores $GABA_A$, en donde el método comprende exponer células que expresan dichos receptores a una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Este método incluye la alteración de la actividad de transducción de señales de receptores $GABA_A$ *in vivo*, por ejemplo, en un paciente que recibe una cantidad de un

compuesto de la Fórmula A o Fórmula I que sería suficiente para alterar la actividad de transducción de señales de receptores $GABA_A$ *in vitro*. La cantidad de un compuesto que sería suficiente para alterar la actividad de transducción de señales de receptores $GABA_A$ se puede determinar mediante un ensayo de transducción de señales de receptores $GABA_A$, tal como el ensayo que se describe en el Ejemplo 25.

Los ligandos de receptores $GABA_A$ proporcionados por esta invención y los derivados marcados de los mismos también son útiles como estándares y reactivos determinando la capacidad de enlace de un producto farmacéutico potencial a los receptores $GABA_A$.

Los derivados marcados de los ligandos de receptores $GABA_A$ proporcionados por esta invención también son útiles como radiotrazadores para generación de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) o para tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT).

Definiciones

Para los compuestos de la presente invención que tienen centros asimétricos, esta invención incluye todos los isómeros o enantiómeros ópticos y mezclas de los mismos así como las mezclas racémicas de los enantiómeros.

Además, los compuestos con enlaces de carbono-carbono pueden ocurrir en formas Z- y E-, con todas las formas isómeras de los compuestos que se incluyen en la presente invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, C_{1-6} alquilo, alquilo, alquil$_1$ R^1-R^{10}) aparece más de una vez en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente.

Como se usa en el presente, los términos "alquilo" "C_{y-x} alquilo" en la presente invención significan grupos alquilo de cadena recta o ramificada generalmente de 6 a 8 átomos de carbono, o para C_{y-x} alquilo el número de átomos de carbono especificados, por ejemplo, C_{1-6} alquilo indica grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de

carbono. Ejemplos de gurpos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, and 3-metilopentilo. Los grupos C_{1-8} alquilo recomendados son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo and ciclopentilo.

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo, como se describre anteriormente, unido mediante un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

El término "alquenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo ya sea de configuración recta o ramificada que comprende uno o más enlaces carbono-carbono los cuales pueden aparecer en un punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo.

El término "alquinilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo ya sea de configuración recta o ramificada que comprenden uno o más enlaces triples de carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo.

Como se usa en el presente, "grupo carbocíclico" se refiere a sistemas de anillo carbocíclico arómatico y a sistemas de anillo de cicloalquilo que tienen uno o más enlaces dobles o triples.

El término "arilo" se usa para indicar grupos aromáticos que contienen sólo átomos de carbono en la estructura de anillo. Así, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático se puede fusionar o unir de otra manera a otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático. Ejemplos de grupos arilos son, por ejemplo, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indanilo, y bifenilo. Los ejemplos recomendados de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo en el presente son no sustituidos o, como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Así, dichos grupos arilo son opcionalmente

sustituidos, por ejemplo, con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- or di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- or di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente se refiere a grupos de anillo saturado, que tienen un número específico de átomos de carbono, por ejemplo, C_3-C_7 cicloalquilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En ciertas situaciones el grupo cicloalquilo contiene uno o más enlaces dobles o triples, y se puede sustituir con uno o más sustituyentes tales como C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, arilo y heteroarilo. Los grupos cicloalquilo en el presente que no tienen ninguna insaturación se denominan grupos cicloalquilo mientras que los grupos cicloalquilo que contienen al menos un enlace doble o triple pero que no son aromáticos se denominan insaturados o parcialmente saturados.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo como se define anteriormente unidos a un grupo alquilo. Generalmente, el grupo cicloalquilo contiene 3-7 átomos de carbono, y la porción alquilo contiene de 1-8, y más preferiblemente, 1-6, átomos de carbono. Estos grupos cicloalquilalquilo se identifican en el presente como grupos C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_6)alquilo. Ejemplos de dichos grupos son ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, y ciclohexilmetilo.

El término "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y recta, los cuales tienen un número específico de átomos de carbono, sustituidos con 1 ó más halógeno (por ejemplo, $-C_vF_w$ en donde v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1). Ejemplos de haloalquilo incluyen, sin carácter limitativo, trifluorometilo,

triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. Los grupos haloalquilo recomendados son grupos halo(C_1-C_6)alquilo; particularmente recomendados son trifluorometilo, perfluoropropilo, y difluorometilo.

Por "haloalcoxi" como se usa en el presente nos referimos al grupo haloalquilo, como se define anteriormente, unido a través de un puente de oxígeno a un grupo principal. Los grupos haloalcoxi recomendados son grupos halo(C_1-C_6)alcoxi. Ejemplos de grupos haloalcoxi son trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,3-trifluoropropoxi y perfluoroisopropoxi.

Como se usa en el presente, el grupo "V----Y" representa V e Y conectado mediante un enlace simple o doble. Similarmente, los grupos "U----Y" y "V----Y" representan enlaces simples o dobles que conectan U e Y, y V e Y, respectivamente. En materializaciones físicas específicas en las que dichos grupos son enlaces dobles, éstos dan origen a grupos aromáticos.

Como se usa en el presente, los términos "grupo heterocíclico" o "heterocicloalquilo" pretenden significar un anillo monocíclico o bicíclico con 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico con 7 a 10 miembros el cual está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y el cual consiste de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que incluyen cualquier grupo bicíclico en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente. El término "heteroarilo" se usa par indicar específicamente grupos heterocíclicos aromáticos.

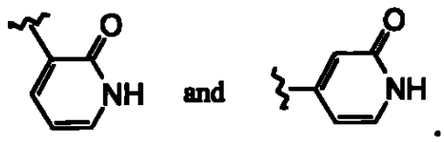
El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genera una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente se pueden sustituir por un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede ser opcionalmente cuaternizado. Se recomienda que cuando el número total de átomos S y O en el

heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no están unidos entre sí. Se recomienda que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Como se usa en el presente, el término "sistema heterocíclico aromático" pretende significar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico con 5 a 7 miembros o bicíclico con 7 a 10 miembros que consiste de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Se recomienda que el número total de átomos S y O en el heterociclo aromático no sea mayor que 1.

Ejemplo de heterociclos incluyen, sin carácter limitativo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotio-furanilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo;- 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazola, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-

tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo.

Cuando un arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo se sustituye con oxo, los grupos resultantes tendrán un átomo de oxígeno conectado a un anillo dentro del sistema por un enlace doble. Ejemplos de dichos sistemas sustituidos oxo incluyen grupos 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo y 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilo. Dichos grupos tienen las fórmulas



Estos grupos se pueden sustituir en cualquiera de los átomos de carbono del anillo o el nitrógeno del anillo, con varios sustituyentes como se especifica en el presente.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo, y yodo.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, sin carácter limitativo, sales con ácido inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, bromhidrato, y nitrito o sales con un ácido orgánico tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, salicilato y estearato. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitativo, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. La presente invención también comprende los profármacos de los compuestos de la Fórmula I.

Preparaciones Farmacéuticas

Los expertos en la técnica podrán reconocer diversas metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar profármacos farmacéuticamente aceptables atóxicos de los compuestos comprendidos en la Fórmula I. Los expertos en la

técnica podrán reconocer una amplia variedad de solventes farmacéuticamente aceptables atóxicos que se pueden usar para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la Fórmula I general se pueden administrar de manera oral, tópical, parenteral, mediante inhalación o aerosol o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosis que contienen portadores, adyuvantes y vehículos atóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. La administración oral en la forma de píldora, cápsula, elíxir, jarabe, gragea, pastilla o similares se recomienda particularmente. El término parenteral como se usa en el presente incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o infusión similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I general y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la Fórmula I general pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores atóxicos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la Fórmula I general pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires.

Las composiciones para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables a la vista y al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente

activo en la mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido estearico o talco. Las tabletas pueden estar no cubiertas o pueden estar cubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquido o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en la mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilocelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humidificantes pueden ser fosfaturo natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estereato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietileno sorbitol

monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo, polietileno sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleaginosas se pueden formular mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o cetil alcohol. Los agentes edulcorantes tales como los que se mencionan anteriormente, y agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidantes como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en la mezcla con agente dispersante humidificante, agente de suspensión y uno o más preservantes. Ejemplos de agentes dispersantes o humidificantes y agentes de suspensión se mencionan anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsificantes adecuados puede ser gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfatidos naturales, por ejmplo, frijol de soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhidridos, por ejemplo, monoleato de sorbitan, y productos de

condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitan monoleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elíxires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilen glicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un preservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humidificantes adecuados y agentes de suspensión que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectale estéril en un diluyente o solvente atóxico parentalmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre estos vehículos y solventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se usan aceites estériles fijos como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oléico son útiles en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la Fórmula I general también se pueden administrar en la forma de supositorios, por ejemplo, para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y que por lo tanto se derrite en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son mantequilla de cacao y polietilen glicoles.

Los compuestos de la Fómula I general se pueden administrar de manera parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usado, se puede suspender o disolver en el vehículo. De preferencia, los

adyuvantes tales como anestésicos locales, preservantes y agentes amortiguadores se pueden disolver en el vehículo.

Para la administración a animales no humanos, la composición también se puede agregar al alimento o agua potable. Sería conveniente formular estas composiciones de alimento y agua potable de manera que el animal tome una cantidad adecuada de la composición junto con su dieta. También sería conveniente presentar la composición como una premezcla para la adición al alimento o agua potable.

Los niveles de dosificación del orden de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas anteriormente (alrededor de 0.5 mg a alrededor de 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del portador para producir una forma de dosificación única varían dependiendo del anfitrión tratado y el modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación generalmente contienen entre alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, se recomienda un régimen de dosificación de 4 veces al día para el tratamiento de la mayoría de los trastornos. Para el tratamiento de la ansiedad, depresión o deficiencia cognitiva se recomienda particularmente un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Para el tratamiento de trastornos del sueño se recomienda una dosis única que alcanza rápidamente concentraciones efectivas.

Sin embargo, se debe entender que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se utiliza, la edad, peso corporal, salud en general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración y velocidad de excreción, combinación de fármaco y la severidad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos recomendados de la invención tendrán propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, sin carácter limitativo, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, enlace de proteína baja en suero y vida media deseada *in vitro* y en vivo. La penetración de la barrera cerebral sanguínea para los compuestos que se usan para tratar trastornos de CNS es necesaria, mientras que a menudo se recomiendan los niveles cerebrales bajos de los compuestos que se usan para tratar trastornos periféricos.

Los ensayos se pueden usar para pronosticar estas propiedades farmacólogicas deseadas. Los ensayos que se usan para pronosticar la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas celulares intestinales humanas, incluendo monocapas de célula Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados se puede usar para pronosticar la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera cerebral sanguínea de un compuesto en humanos se puede pronosticar a partir de los niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio a los que se aplica el compuesto de manera intravenosa.

El enlace de proteína sérica se puede pronosticar a partir de los ensayos de enlace de albúmina. Dichos ensayos se describen en una revisión de Oravcová, y otros (Journal of Chromatography B (1996) volúmen 677, páginas 1-27).

La vida media del compuesto es proporcional de manera inversa a la frecuencia de la dosificación de un compuesto. Las vidas medias *in vitro* de los compuestos se pueden pronosticar a partir de ensayos de vida media microsómica como lo describen Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volúmen 26, páginas 1120-1127).

Preparación de compuestos

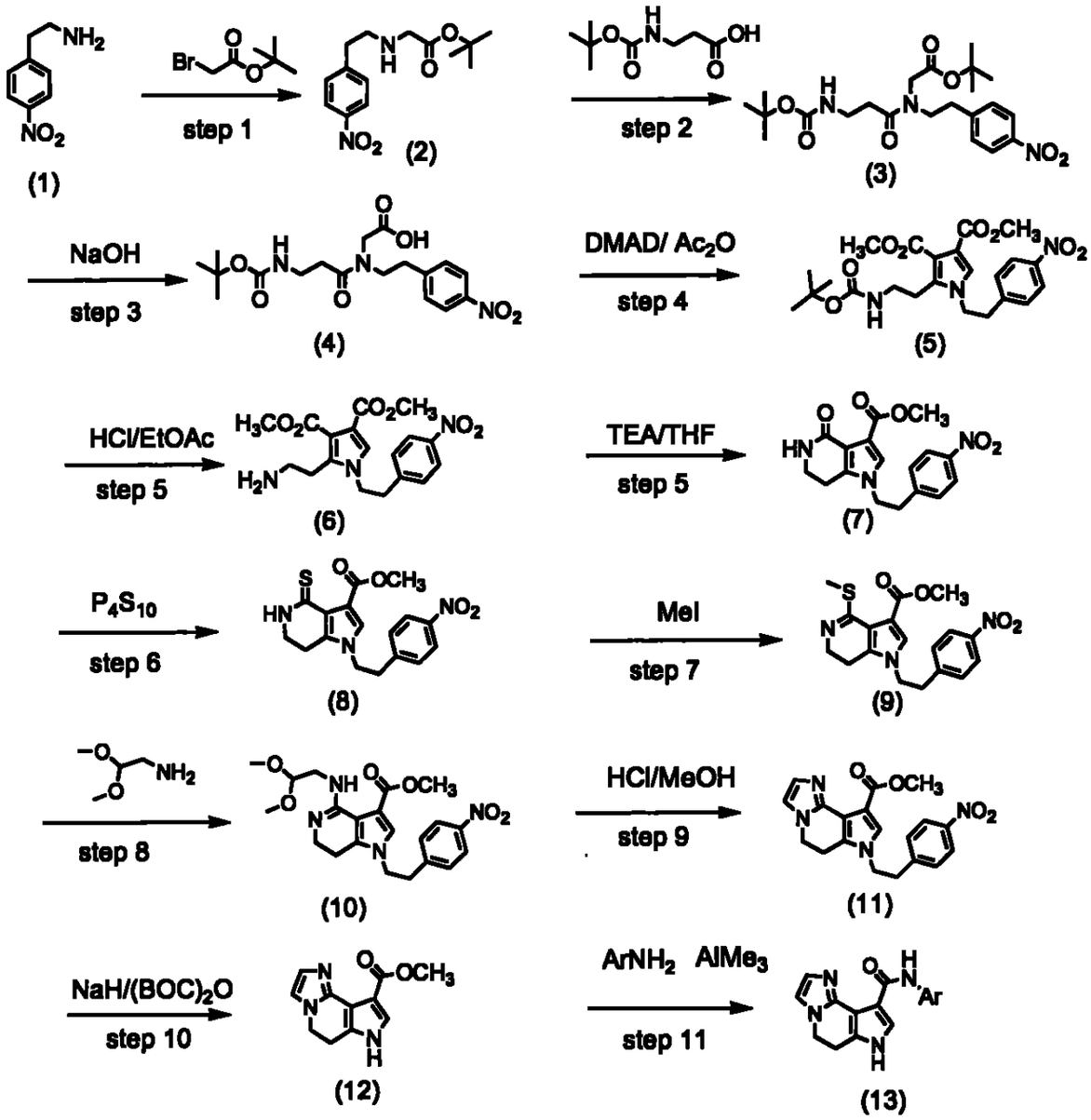
Una ilustración general de la preparación de compuestos de la Fórmula I en la presente invención se brinda en los Esquemas 1-12. En los esquemas de reacción y discusiones a continuación, a menos que se indique lo contrario, k, R^A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5,

R^6 son como se definen anteriormente. Dentro de los esquemas y tablas a continuación, Ar pretende representar Q-$(CH_2)_n$-W-$(CH_2)_m$-Z como se define en la Fórmula I o una forma protegida adecuada de la misma. Cuando se requiere un grupo protector, se puede usar un Paso de desprotección opcional. Los grupos protectores adecuados y metodología para la protección y desprotección tales como los que se describen en *Protecting Groups in Organic Synthesis* por T. Greene son bien conocidos y apreciados en la técnica. Los expertos en la materia podrán apreciar fácilmente los compuestos y productos intermedios que requieren protección/desprotección.

Esquema 1

1035

Scheme 1



En el Esquema 1 Paso 1, *p*-nitrofenetilamina se alquiliza con *ter*-butilo bromo acetato para formar el compuesto (2). En general, el exceso de *p*-nitrofenetilamina se usa en esta reacción para minimizar la bis-alquilación. En el Paso 2, la amina secundaria en el compuesto (2) se acopla con ácido 3-aminopropanoico protegido con BOC para formar el compuesto

1036

(3). Este acoplamiento se puede lograr al tratar una mezcla del compuesto (2) en piridina con N-Boc 3-aminopropanoico con agente de acoplamiento tal como EDCI con agitación a temperatura ambiente. En el Paso 3, el *ter*-butilo éster en el compuesto (3) se divide bajo condiciones básicas para formar el ácido carboxílico (4). El compuesto (4) se hace reaccionar con dimetil acetileno dicarboxilato en presencia del anhídrido acético en el Paso 4 para formar el pirrol (5). El pirrol (5) se desprotege de manera secuencial usando cloruro de hidrógeno en el Paso 5 para exponer la amina primaria en el compuesto (6) y se cicliza en presencia de base para formar lactama (7). En el Paso 6, el lactama (7) se convierte a tiolactama (8) mediante reacción bajo condiciones de transferencia de azufre adecuadas tales como calentar con P_4S_{10} en piridina. En los Pasos 7 y 8, el tiolactama (8) se alquiliza con yoduro de metilo en acetona para formar el compuesto tilosulfanilo (9), el cual se hace reaccionar con aminoacetaldehido dimetil acetal en metanol para formar el compuesto (10). La ciclización del derivado de dimetil acetal (10) se logra en el Paso 9 al calentar (10) con ácido clorhídrico concentrado en metanol para formar el compuesto (11). El retiro del grupo protector *p*-nitrofenetilo se logra en el Paso 10 mediante el tratamiento de (11) con hidruro de sodio en presencia de di-*ter*-butilo dicarbonato en dimetilformamida. La amortiguaciòn del exceso de hidruro de sodio con ácido acético seguido de hidrólisis del grupo BOC del nitrógeno pirrol usando bicarbonato potásico acuoso proporciona el material desprotegido deseado (12). Como se indica en el Paso 11 en el Esquema 1, el éster (12) sirve como un agente de acilación versátil para una variedad de complejos de aril y heteroaril amina para formar las amidas correspondientes (13).

Otro procedimiento para formar derivados de amida (13) se proporciona en el Ejemplo 2ª, e implica hidrólisis del éster (12) mediante calentamiento en presencia de 48% de ácido bromhídrico. El ácido carboxílico resultante se hace

1037

reaccionar luego con varias aminas de arilo en presencia de un reagente de acoplamiento adecuado tal como O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametilouronio hexafluorofosfato. Alternativamente, el ácido carboxílico puede convertirse al anhidrido mixto mediante reacción con etilo o isobutilo cloroformato en presencia de trietilamina. El anhídrido mixto resultante se hace reaccionar luego con aril aminas.

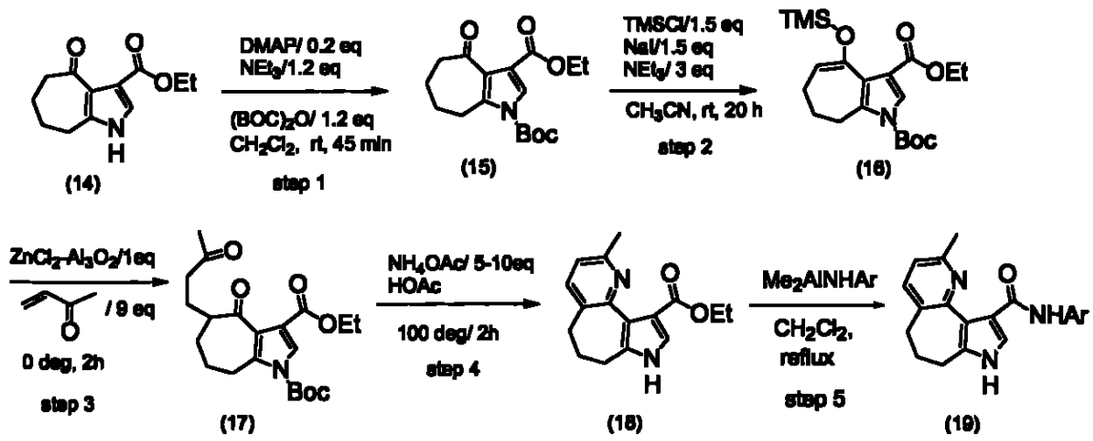
Los compuestos de la Fórmula II en los que R^5 o R^6 es metilo se forman como se ilustra en el Esquema 1 mediante reacción del compuesto (2) con ácido 3-aminobutírico en el Paso 2. El material ópticamente puro u ópticamente enriquecido se obtiene mediante la separación de intermedios avanzados en una columna HPLC quiral adecuada tal como Chiralpak AD. Para el material resuelto mediante este método, la estereoquímica absoluta es correlativa a una estructura de cristal de rayos x de un derivado de amida quiral. Alternativamente, el ácido 3-aminobutírico ópticamente puro se puede emplear en el Paso 2. Los compuestos de la Fórmula II en los que R^5 y R^6 son metilo se obtienen como se ilustra en el Esquema 1 mediante el uso de 3-amino-3-ácido metilobutírico en el Paso 2.

Los compuestos de la Fórmula II en los que R^3 es metilo se pueden formar como se ilustra en el Esquema 1 utilizando 2-aminopropionaldehído dimetil acetal en el Paso 8.

Los expertos en la técnica podrán observar que las transformaciones sintéticas que se describen mediante el Esquema 1 se pueden logar usando una variedad de reactivos y condiciones de reacción alternos. Además, se puede observar que los compuestos adicionales dentro del alcance de la Fórmula II pero que no se describen específicamente dentro de la sección experimental se pueden preparar de manera análoga.

1039

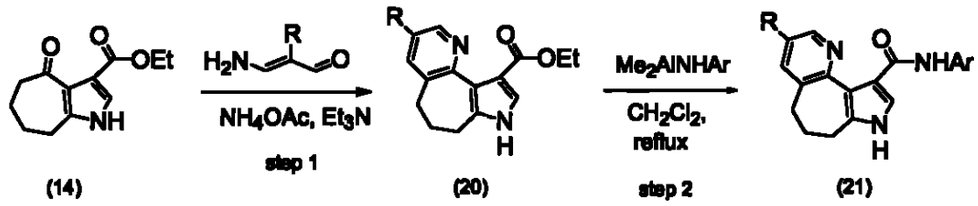
Scheme 2



El Esquema 2 revela un método para convertir la cetona conocida (14) (Patente de los Estados Unidos no. 5,723,462, col.23-31 se incorpora por referencia para su divulgación con respecto a la síntesis de dichas cetonas) a compuestos de la Fórmula III con R^3 como metilo. El Paso 1 describe la formación del derivado protegido con BOC (15). Típicamente, esta transformación se lleva a cabo tratando el pirrol (14) con di-ter-butil dicarbonato en un solvente adecuado tal como diclorometano o 1,4-dioxano a temperaturas que oscilan entre 0°C a temperatura ambiente en presencia de una base orgáncia tal como trietilamina. Los aditivos tales como 4-N,N-dimetilaminopiridina se pueden usar para facilitar esta transformación. En el Paso 2, el material protegido con BOC (15) se convierte de manera eficiente a silil enol éter (16) mediante el tratamiento con una mezcla de cloruro de trimetilsililo, yoduro de sodio y trietilamina a temperatura ambiente. La adición 1,4- facilitada por ácido Lewis se logra en el Paso 3 mediante el tratamiento con exceso de metil vinil cetona a 0 °C en presencia de cloruro de zinc-alúmina para producir la dicetona (17). El tratamiento de la dicetona (17) con acetato de amonio a temperatura elevada en el Paso 4 proporciona el derivado de piridilo sustituido con metilo

deseado (18), el cual se amina en el Paso 5 usando condiciones de aminación descritas anteriormente para el Esquema 1.

Scheme 3

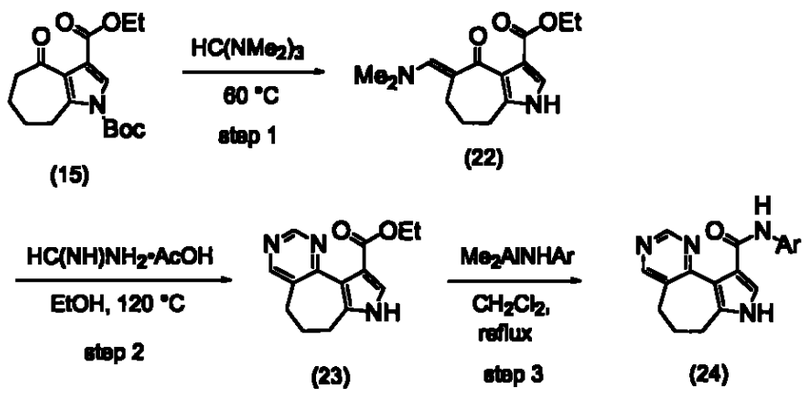


El Esquema 3 muestra un método para convertir la cetona conocida (14) [US5723462] a compuestos de la Fórmula III con R^3 como hidrógeno. En el Paso 1, la formación de anillo de piridina se logra mediante el tratamiento de cetona (14) con 3-aminoacroleina (R = H) y acetato de amonio catalítico en trietilamina a temperatura elevada. La conversión de (14) a (20) también se puede lograr al calentar (14) en trietilamina con 3-dimetilaminoacroleina en presencia de exceso de acetato de amonio. Si se usa 3-amino-2-metilacroleina (R = CH_3) en el Paso 1, se forma un anillo de 3-metilpiridina. La aminación se logra en el Paso 2 como se describe anteriormente.

Los expertos en la técnica podrán reconocer que las reacciones que se describen en el Esquema 3 también se pueden aplicar a los compuestos sintetizados de la Fórmula III en los que k=1 teniendo material de inicio a la cetona conocida adecuada.

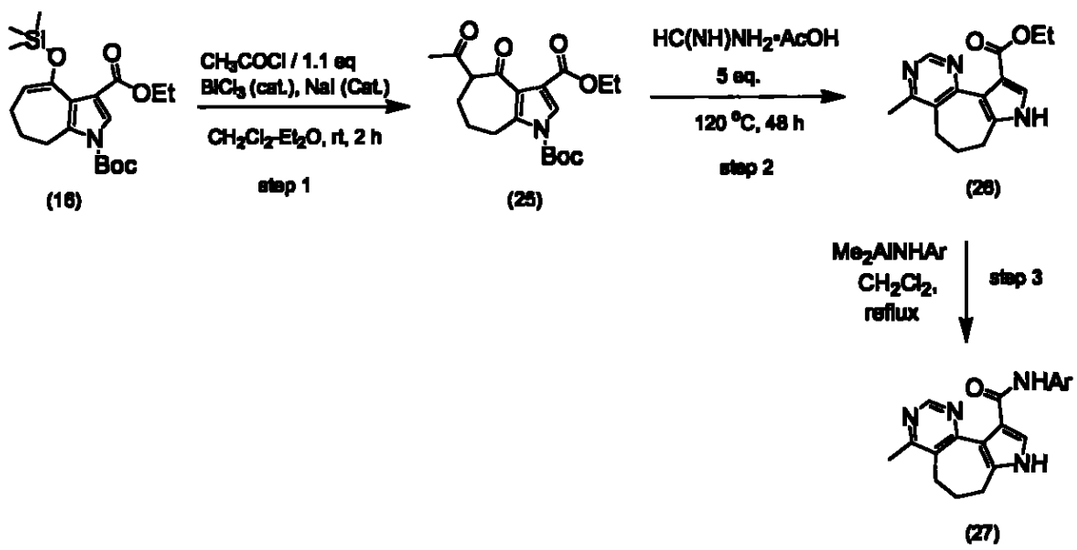
1040

Scheme 4



El Esquema 4 describe las condiciones para la conversión de cetona (15) a compuestos de la Fórmula IV. En el Paso 1, la cetona se hace reaccionar con tris(dimetilamino)metano con calentamiento en un tubo sellado para producir el compuesto (22). En el Paso 2, el compueto (22) se somete a reacción con acetato de formamidina en etanol a 120 °C para producir el derivado de pirimidina (23). Como se muestra en el Paso 3, el compuesto (23) sirve como producto intermedio versátil para la reacción con complejos de aluminio de una variedad de aminas de arilo bajo condiciones descritas previamente.

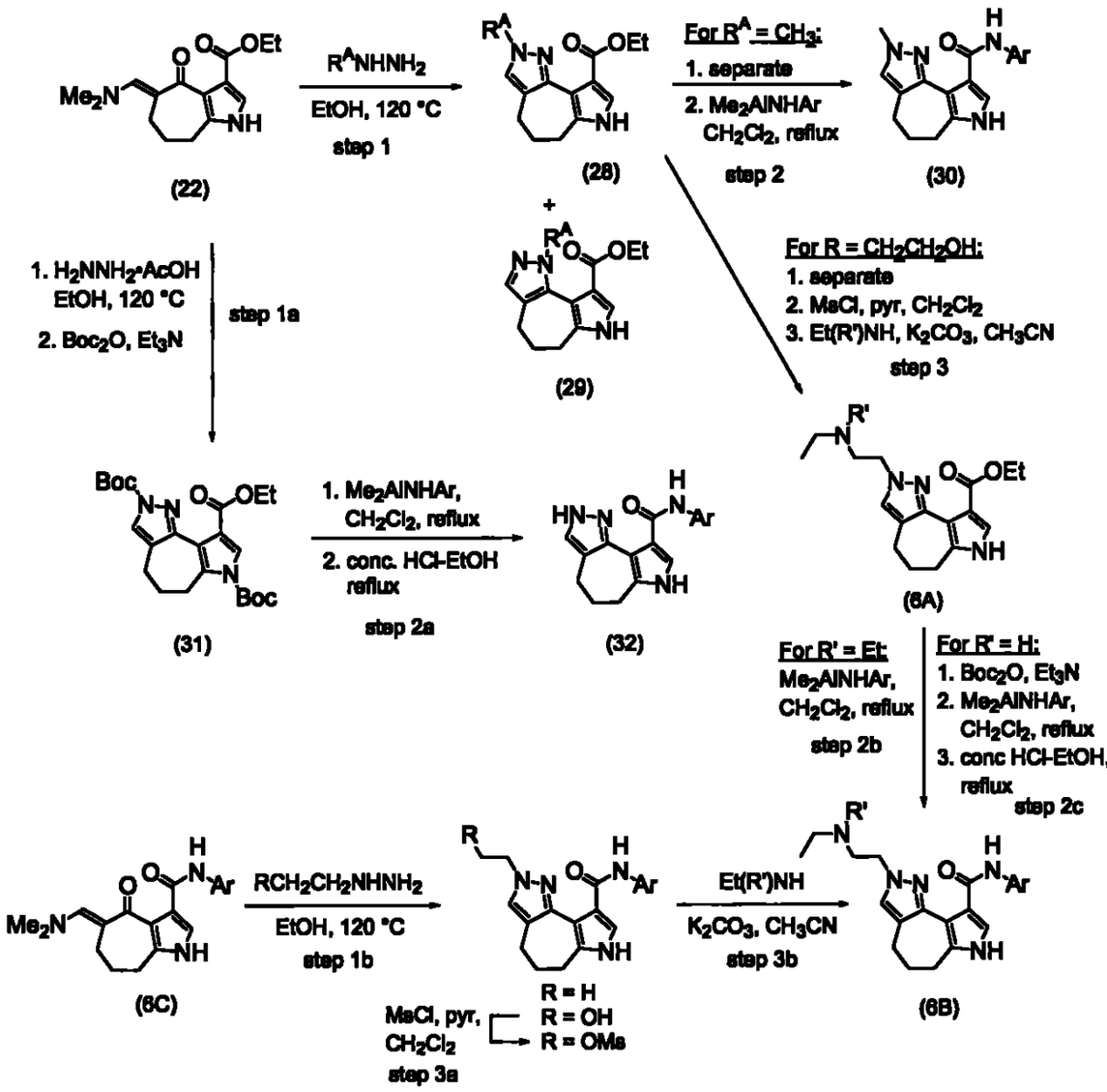
Scheme 5



El Esquema 5 describe un método para producir compuestos de la Fórmula IV caracterizados porque R^4 es metilo. La reacción del compuesto (16) del Esquema 2 con cloruro de acetilo en presencia de yoduro de sodio catalítico y ácido Lewis adecuado tal como tricloruro de bismuto proporciona dicetona (25). La reacción subsiguiente con acetato de formamidina acetate conforme al Esquema 4, proporciona metilpirimidina (26), la cual se amina en el Paso 3 como se describe previamente.

1042

Scheme 6



El Esquema 6 proporciona un medio para obtener compuestos de la Fórmula V. En el Paso 1, el compuesto (22) del Esquema 4 se hace reaccionar con metilhidrazina ($R^A = CH_3$) en etanol a 120°C para obtener aproximadamente una mezcla de 3:1 de los compuestos (28) y (29). La estructura del compuesto (28) se asigna basándose en el análisis de cristal de rayos X. Después de la separación por cromatografía en silica gel, el compuesto se se convierte a derivados de amida en el Paso 2 como se

describe anteriormente. El compuesto (29) se puede hace reaccionar de manera similar. La reacción de (22) con acetato de hidrazina como se muestra en el Paso 1a proporciona un anillo de pirazol con un NH libre. A fin de mejorar las caracerísticas de manejo de este material, el mismo se encuentra protegido por medio de una reacción con di-ter-butil dicarbonato en presencia de trietilamina para producir el compuesto (31). El compuesto (31) se puede convertir a derivados de amida (32) como se muestra en el Paso 2a usando las condiciones descritas previamente.

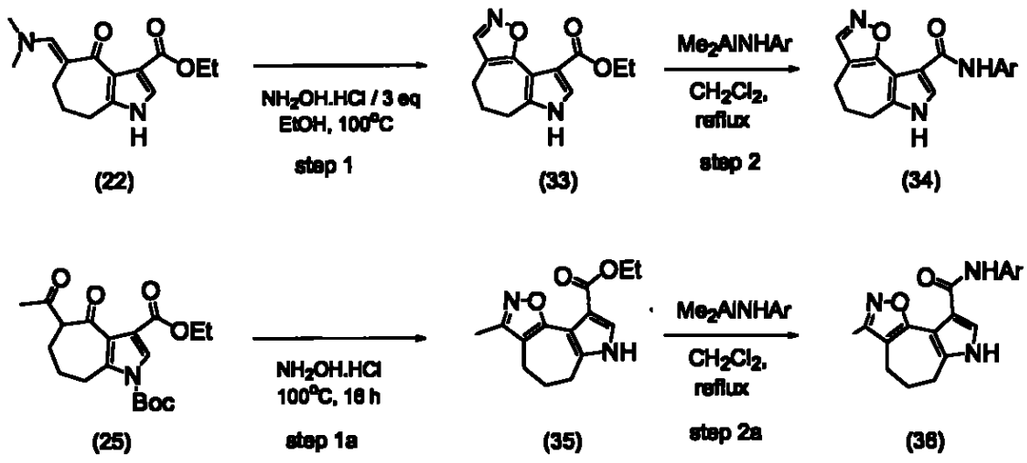
Los compuestos de la Fómula V, caracterizados porque R^A es un sustituyente de aminoetilo sustituido, se puede preparar como se muestra en el Paso 3. El compuesto (28) ($R^A = CH_2CH_2OH$), el cual se prepara como se muestra en el Paso 1 mediante la reacción de (22) con 2-hidroxietilhidrazina, se convierte al mesilato correspondiente usando condiciones estándares, tales como cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina. El mesilato se desplaza con diversas amina en presencia de K_2CO_3 y CH_3CN a temperatura elevada para producir los compuestos (6A). Los derivados de la amida (6B) se preparan como se muestra en los Pasos 2b y 2c usando las condiciones descritas previamente.

Los compuestos de la Fórmula V también se pueden preparar introduciendo primero la funcionalidad de la amida. Así el compuesto (14) se amina primero como se describe anteriormente [US5723462] y los derivados de amida se convierten a derivados de enaminona (6C) usando condiciones análogas a aquéllas para la preparación de (22) (Esquema 4). El compuesto (6C) se convierte a diversos derivados de etilpirazol como se muestra en los Pasos 1b, 3a, y 3b usando métodos descritos anteriormente. Los expertos en la técnica podrán reconocer que los compuestos de la Fórmula V que contienen una variedad de grupos R^A, tales como alquilo, alcoxi etilo, y grupos de aminoetilo sustituidos de forma variada, se pueden preparar usando métodos análogos a los descritos en el Esquema 6.

Los expertos en la técnica también podrán reconocer que los compuestos de la Fórmula V, caracterizados porque $R^4 = CH_3$,

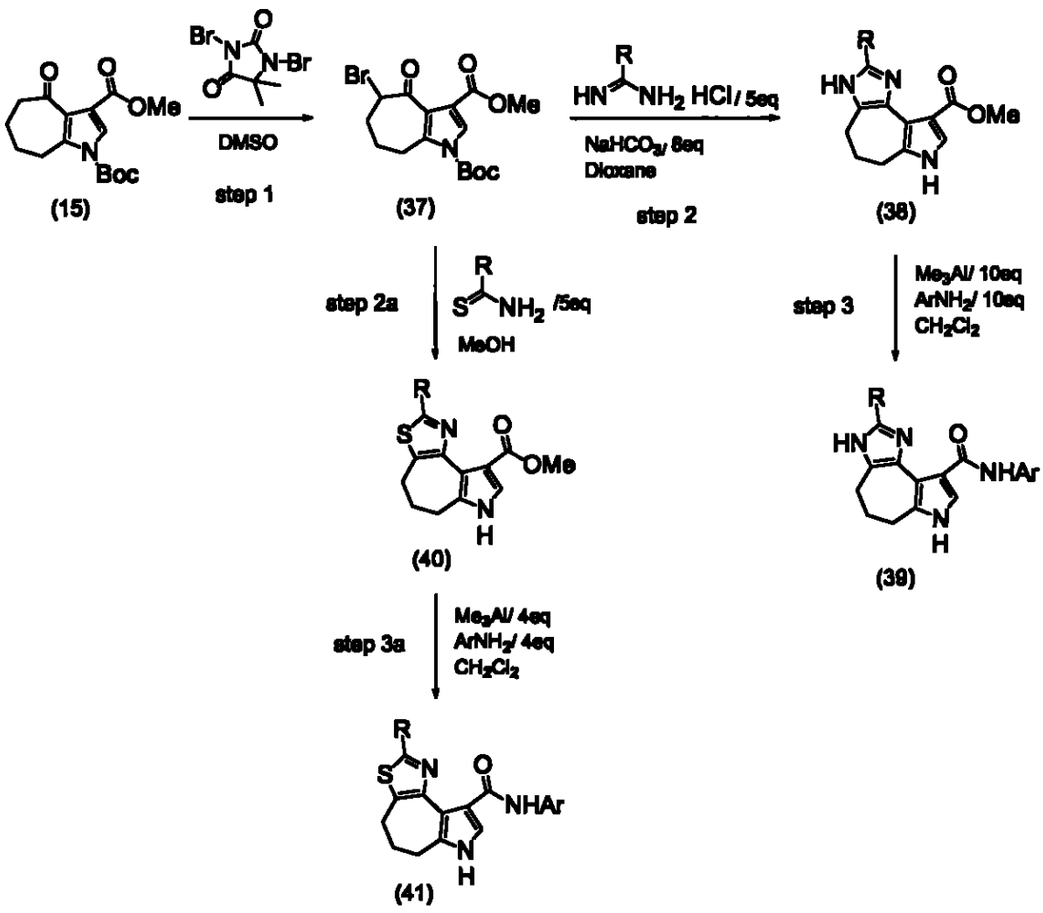
se pueden preparar a partir del compuesto (25) (Esquema 5) usando condiciones análogas a las que se muestran en el Esquema 6.

Scheme 7



El Esquema 7 ilustra la síntesis de derivados de isoxazol de la Fórmula VI. En el Paso 1, el compuesto (22) del Esquema 4 se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en etanol a 100 °C para obtener isoxazol (33). La reacción análoga de dicetona (25) con clorhidrato de hidroxilamina produce el isoxazol de metilo (35). La aminación de (33) y (35) se logra en los Pasos 2 y 2a usando condiciones descritas anteriormente.

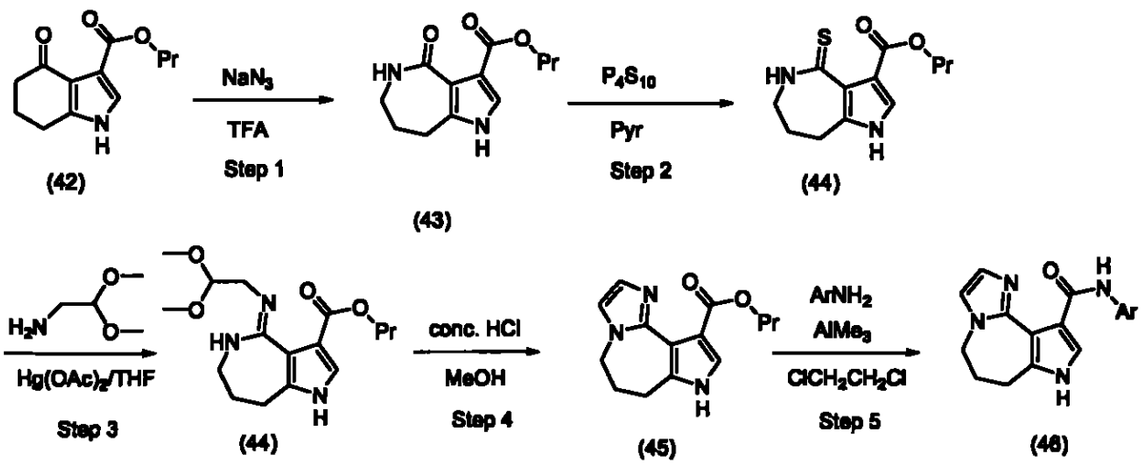
Scheme 8



La síntesis de los compuestos de la Fórmula VII y la Fórmula VIII se señala en el Esquema 8. En el Esquema 8, Paso 1, la cetona (15) del Esquema 2 se bromina con un agente brominante adecuado tal como 1,3-dibromo-4,4-dimetilhidantoína. La bromocetona resultante (37) se hace reaccionar con varias amidinas en el Paso 2 para producir los imidazoles correspondientes (38). Típicamente, el clorhidrato de amidina se usa en presencia de base en exceso en 1,4-dioxano como solvente. Alternativamente, la bromocetona (37) se puede hacer reaccionar con tioamidas para formar derivados de tiazol (40). Los ésteres (38) y (40) reaccionan para formar amidas como en los Pasos 3 y 3as como se describe previamente. Ejemplos en la

presente invención de la Fórmula VII y VIII con k=1 se forman usando procedimientos totalmente análogos.

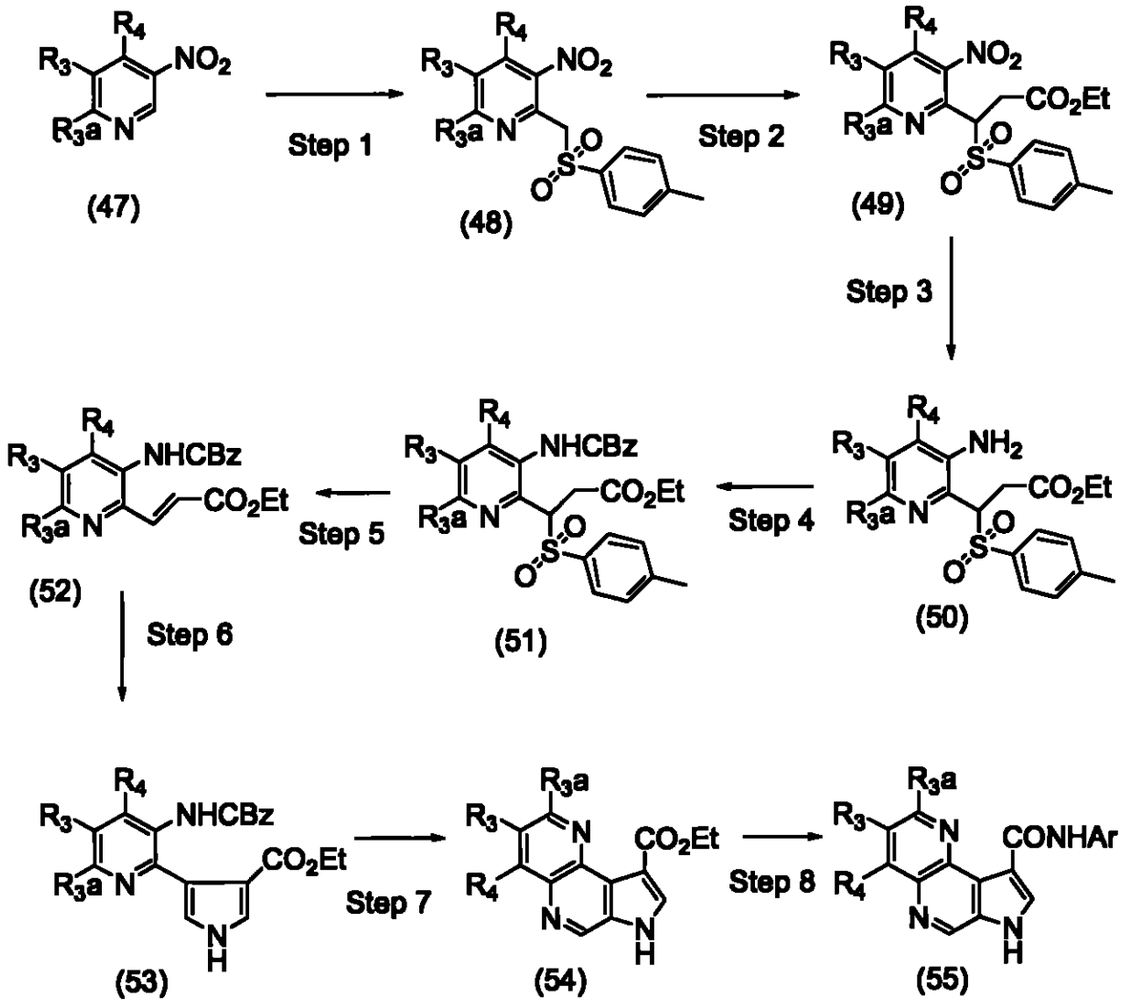
Scheme 9



El Esquema 9 ilustra la síntesis de derivados de imidazo fusionados (46). El Paso implica una redisposición tipo Schmidt regioselectiva de la cetona (42). La amida resultante (43) se convierte a la tioamida (44) en el Paso 2. La tioamida (44) se convierte de manera eficiente a amidina (44) en presencia de acetato de mercurio (II). El tratamiento de (44) con ácido clorhídrico concentado en el Paso 4 seguido por aminación del éster en el Paso 5 proporciona la amida deseada (46).

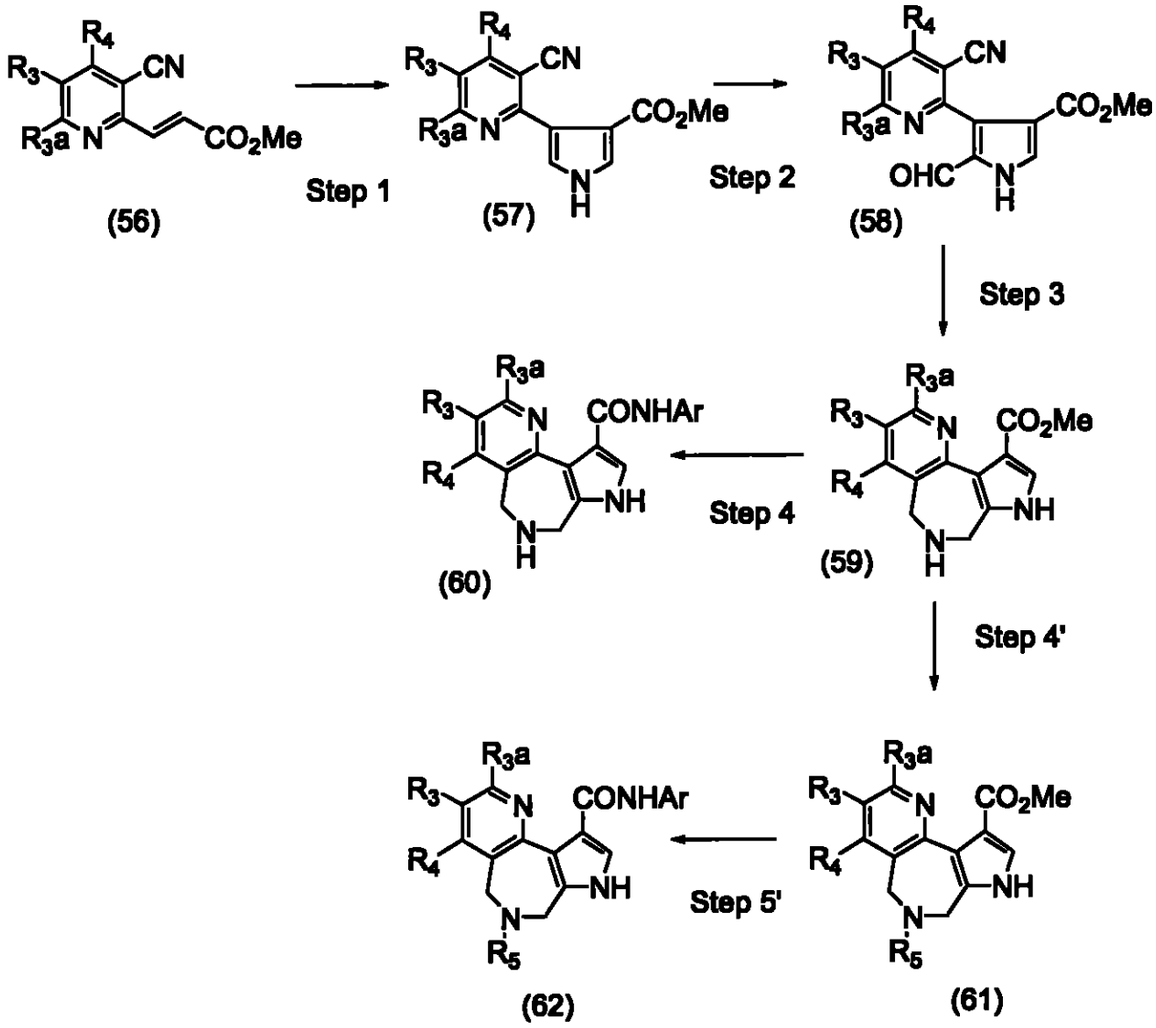
1047

Scheme 10



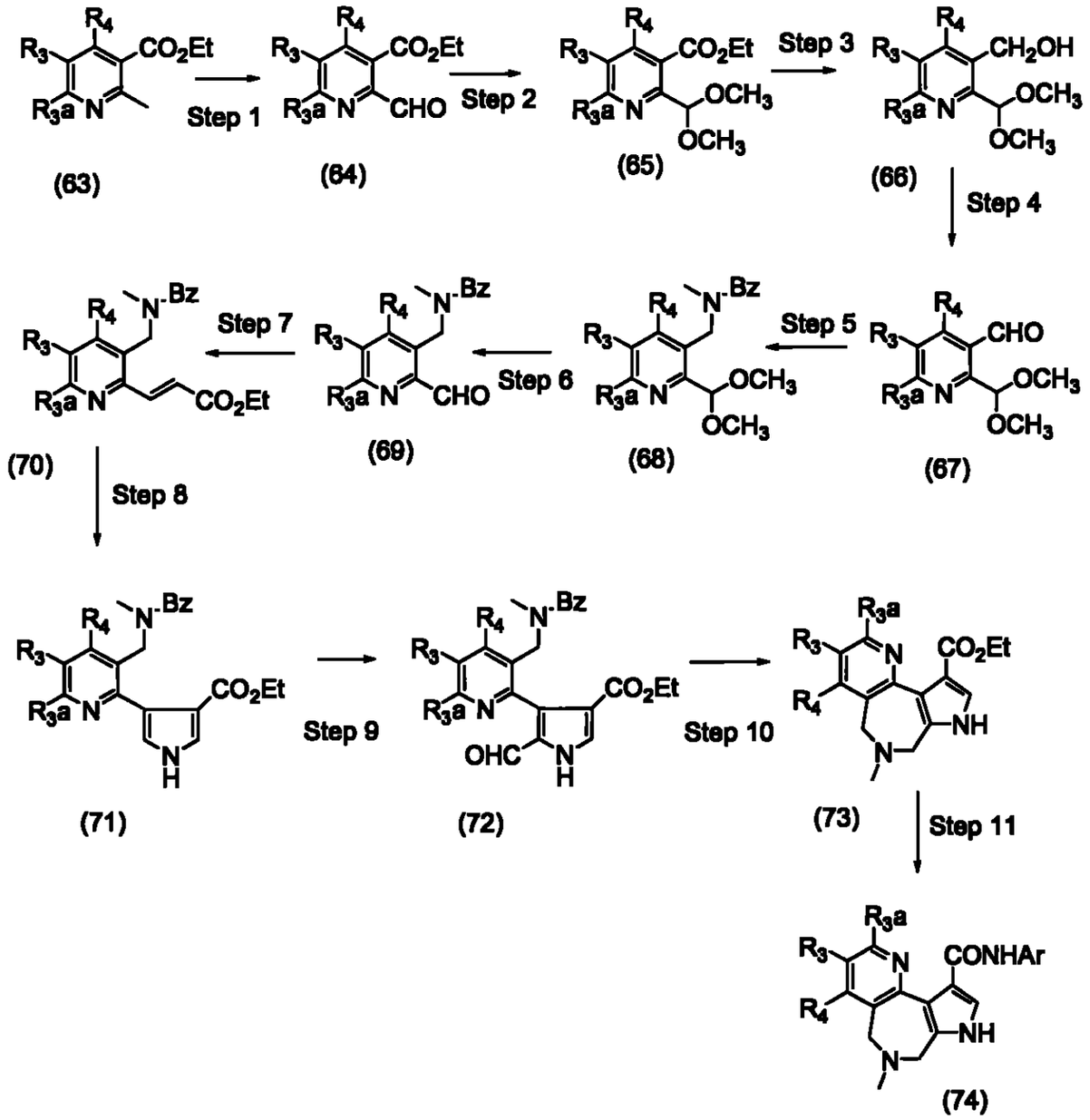
1048

Scheme 11



1049

Scheme 12



El Esquema 10 ilustra la síntesis 7H-pirrol [2,3-c][1,5]derivados de naftiridina (55). El Paso 1 implica la reacción de derivado de nitropiridina (47) con 1-clorometano-sulfonil-4-metil-benceno en presencia de base fuerte. En el Paso 2, (48) se alquiliza con bromoacetato de etilo en presencia de base. La hidrogenación catalítica de (49) en el Paso 3 proporciona de manera eficiente 3-derivado de

1050

aminopiridina (50) el cual se protege subsiguientemente en el Paso 4 usando cloruro de carbobenciloxi para proporcionar (51). El calentamiento con base fuerte en el Paso 5 produce el derivado de ácido acrílico (52). El producto intermedio (52) se convierte al pirrol (53) en el Paso 6 usando tosilmetil isocianuro y base. La reacción de (53) con oxicloruro de fósforo en presencia DMF proporciona un producto ciclizado (54). En el Paso 8, el derivado del éster (54) se convierte de manera conveniente a amida (55) mediante reacción con aminas de arilo y heteroarilo en presencia de trimetilaluminio. La preparación de derivados de 7H-pirrolo [2,3-c] [1,5] naftiridina de acuerdo con el Esquema 10 se ilustra más adelante en el Ejemplo 21b.

El Esquema 11 ilustra la síntesis de derivados de 3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno (62). En el Paso 2, el derivado de ácido acrílico (56) se convierte a pirrol (57) usando tosilmetil isocianuro y base. El Paso 2 implica reacción de pirrol (57) con oxicloruro de fósforo en presencia de DMF. para obtener el aldehído (58). La hidrogenación catalítica de nitrilo (58) resulta en producto ciclizado (59) el cual se convierte en el Paso 4 a amida (60) usando trimetil aluminio en presencia de una de aril o heteroaril amina adecuada. En los Pasos 4' y 5' (59) (59) se convierte a producto N-alquilatado (61)mediante aminación reductiva y se hace reaccionar subsiguientemente para formar la amida (62). La preparación de derivados de 3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno de acuerdo con el Esquema 11 se ilustra más adelante mediante los Ejemplos 21d y 21e.

El Esquema 12 ilustra la síntesis de derivados de 5-metilo-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10- triaza-benzo(e)azuleno (74). En el Paso 1, 2-metilopiridina (63) se oxida al adehído (64) en presencia de dióxido de selenio. El grupo aldehído en (64) se protege como el dimetil cetal (65) en el Paso 2. La reducción de (64) en el Paso 3 usando hidruro de litio y aluminio seguida por oxidación al aldehído en el Paso 4 usando dióxido de

manganeso proprociona el aldehído (67). La aminación reductiva de (67) en el Paso 5 con N-bencil metil amina proporciona (68), el cual se desprotege bajo condiciones acídicas en el Paso 6 al aldehído (69). En el Paso 7, el aldehído (69) se hace reaccionar con trietilfósforo-acetato y potasio bis(trimetilsilil) amida para formar derivado de ácido acrílico (70). En el Paso 8, la reacción de (70) con tosilmetil isocianuro y base proporciona pirrol (71). La reacción de (71) con oxicloruro de fósforo y DMF en el Paso 9 proporciona el aldehído (72) el cual se hidrogeniza subsiguientemente en el Paso 10 para generar el producto ciclizado (73). El éster (73) se convierte de manera conveniente a la amida (74) en presencia de trimetilaluminio y una aril o heteroaril amina. La preparación derivados de 5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno de acuerdo con el Esquema 12 se ilustra más adelante en el Ejemplo 21f.

Los expertos en la técnica podrán reconocer que los materiales de inicio se pueden variar y que se pueden usar pasos adicionales para producir compuestos comprendidos por la presente invención, como se demuestra mediante los siguientes ejemplos. En algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones. En general, los expertos en la materia de la síntesos orgánica podrán apreciar la necesidad de dichos grupos protectores así como las condiciones necesarias para unir y retirar dichos grupos.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no se deben considerar como limitantes de la invención en cuanto al alcance o al espíritu de los procedimientos específicos descritos en los mismos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

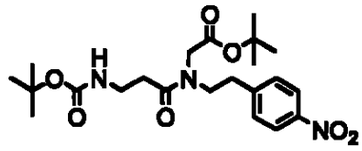
Preparación de 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster

1052

Paso 1:

A una solución de p-nitro fenotilamina (45.3mmol) en 75 ml de agua es suficiente agregar 30% de NaOH en agua para lograr un pH de 12. La capa de agua se extrae con Diclorometano. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío produciendo 7.4 g de aceite marrón amarillento (98%). A una mezcla disuelta parcialmente de base libre (44.58mmol) en éter se agrega lentamente ácido bromo acético t-butil éster (22.29 mmol) durante 15 min. Usando un aparato de agitación elevado se agitó por 3 ½ días bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega agua a la mezcla de la reacción, y la capa de éter se lava 3 veces con agua y una vez con salmuera. Las capas de agua se recolectaron y volvieron a extraer con mezcla 50/50 de éter/acetato de etilo. Todas las capas orgáncias se recolectaron, secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío. El sólido anaranjado oscuro se sometió a cromatografía usando Hexano 3: acetato de etilo 1 como fase móvil para producir 3.48g de sólido amarillo (56%). 1HNMR (CDCl3) 1.42 (s, 9H), 2.90 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 8.13 (d, 2H) LRMS calculado 280.33; se encontró [M+H] 281.1

Paso 2:

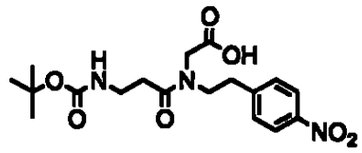


A una mezcla de 2-(4-Nitro-fenil)-etilamino-ácido acético ter-butil éster en 1ml piridina se agregó N-Boc B alanina (0.178mmol) y EDCI (0.214mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 3½ horas, la piridina se evaporó. El aceite restante se vierte en acetato de etilo y se lava con ácido diluído. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío produciendo (3-ter-

1053

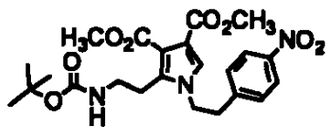
Butoxicarbonilamino-propionil)-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-α-amino-ácido acético ter-butil éster, 78mg en forma de aceite amarillo. ^{1}HNMR (CD_3OD) 1.45 (d, 9H), 1.50 (d, 9h), 2.46-2.48 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H), [4.03, 4.11] (s, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 2H) LRMS calculado 451.52; se encontró [M] 451.2

Paso 3:



A una mezcla de {(3-ter-Butoxicarbonilamino-propionil)-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-ácido acético ter-butil éster 2.5mmol) en 11 ml THF se agrega 22 ml de agua, y luego NaOH (17.5mmol). Después de calentar a 60°C por 5 ½ horas, se amortigua con ácido acético (20mmol). Se coloca en el refrigerador por 2½ días. El THF se evapora, y el agua restante se extrae varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío produciendo {(3-ter-Butoxicarbonilamino-propionil)-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-ácido acético, 983mg, como un aceite/espuma amarillo/marrón oscuro (99%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 1.40 (d, 9H), 2.44-2.45 (m, 2H), [2.98, 3.03] (t, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), [3.60, 3.65] (t, 2H), 4.06 (s, 2H), [7.52, 7.54] (d, 2h), 8.16 (t, 2H) LRMS calculado 395.42; se encontró [M-H] 394.0

Paso 4:

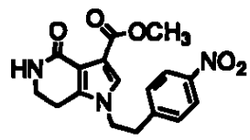


A una mezcla de {(3-ter-Butoxicarbonilamino-propionil)-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino}-ácido acético (0.253mmol) en 1ml anhidruro acético se agrega dimetil acetileno dicarboxilato

1054.

(0.278mmol). Después de agitación a 85°C por 4½ horas, el solvente se evapora al vacío. El aceite marrón oscuro se somete a cromatografía usando acetato de etilo 2: Hexano 3 como una fase móvil para producir 2-(2-ter-Butoxicarbonilamino-etil)-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-1H-pirrol-3,4-ácido dicarboxílico dimetil éster, 79mg, como un aceite amarillo (66%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 1.50 (s, 9H), 2.84 (t, 2H), 3.14-3.34 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.74 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.16 (d, 2H) LRMS calculado 475.50; se encontró [M] 475.1

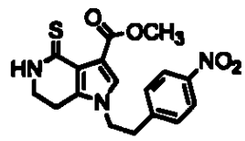
Paso 5:



Una solución de 2-(2-tert-Butoxicarbonilamino-etil)-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-1H-pirrol-3,4-ácido dicarboxílico dimetil éster (0.292mmol) en 10 HCl/acetato de etilo se agita a temperatura ambiente por ½ hora. El solvente se evapora al vacío, y se coloca en la bomba de alto vacío por varias horas produciendo 139 mg de sólido blanco ^{1}HNMR (CD_3OD) 2.92-2.94 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.20 (t, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 7.33 (d, 3H), 8.15 (d, 2H) LRMS calculado; 375.38 se encontró [M+H] 376.2), lo cual se agita en 7ml de THF con trietilamina (1.168mmol) a 60°C por 16 horas. El solvente se evapora al vacío, y se somete a cromatografía usando acetato de etilo 9: MeOH 1 como fase móvil para producir 1-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster, 73mg, como un sólido blanco (73%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 2.47 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.23 (t,2H), 7.30 (t, 3H), 8.11 (d, 2H) LRMS calculado 343.33; se encontró [M+H] 344.2

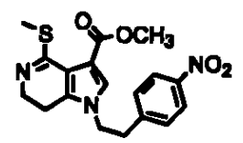
1055

Paso 6:



En un matraz de base redonda bajo atmósfera N_2 atm. se combinan 1-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster (48.64mmol), P_4S_{10} (24.32mmol) y 240ml piridina, y se calientan a 65°C por 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte sobre ~600 ml de hielo y se agita por 2 horas. El sólido amarillo se filtra, se lava (2 veces) con agua, y se seca en la bomba de alto vacío por 18 horas para producir 1-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-4-tioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridini-3-ácido carboxílico metil éster, 10.24g, como un sólido amarillo (65%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 2.43 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 8.13 (d, 2H) LRMS calculado 359.41; se encontró [M+H] 360.2

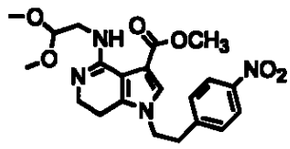
Paso 7:



A una solución de 1-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-4-tioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster (28.16mmol) en 130ml acetona se agrega MeI (56.32mmol) y K_2CO_3 (84.48mmol). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente por 2½ horas en donde la acetona se evapora al vacío. El aceite restante se vierte en Diclorometano y se lava dos veces con agua. Los solventes orgánicos se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío para producir 4-Metilosulfanil-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido

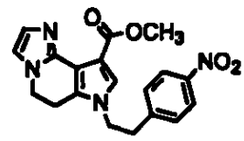
carboxí metil éster, 9.46g, como una espuma amarilla (90%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 2.34-2.39 (m, 5H), 3.21 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 8.17 (d, 2H) LRMS calculado 373.43, se encontró [M+H] 374.2

Paso 8:



En un matraz de base redonda se combinaron 4-Metilsulfanil-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster (25.33mmol), amino acetaldehído dimetil acetal (63.32mmol) y 125ml de MeOH (una parte "desgrasada" que más adelante se agregó a la solución), y se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. El solvente se evapora al vacío produciendo 4-(2,2-Dimetoxi-etilamino)-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster, 11.56g, como un aceite/sólido amarillo que se toma en crudo.

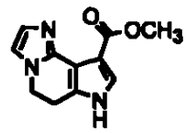
Paso 9:



A una solución de 4-(2,2-Dimetoxi-etilamino)-1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-ácido carboxílico metil éster (25.33mmol) en 125ml MeOH se agrega 10ml de HCl concentrado. Se calienta a 63°C por 15 horas. Debido a que la reacción no está completa se agrega otros 5ml de HCl concentrado, y se calienta nuevamente a 63°C por 10 horas. El solvente se evapora al vacío, y el aceite restante se disuelve en MeOH agregando K_2CO_3 (1.2eq.). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, el sólido se filtra, se lava con MeOH, y el filtrado se evapora al vacío produciendo un

sólido amarillo que se protona. El producto protonado se agita en Diclorometano, y se satura con solución de $NaCO_3$ hasta que todo se disuelva. Las dos capas se separaron, y la capa de agua se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron y se evaporaron al vacío produciendo una base libre que se tituló en acetato de etilo produciendo 6-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster, 9.11g, como un sólido amarillo (77%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 2.76 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 (d, 3H), 8.10 (d, 2H) LRMS calculado 366.38; se encontró [M+H] 367.2

Paso 10:



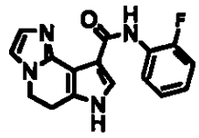
Una solución de 6-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster (19.67mmol) en 100ml DMF se trata con hidruro de sodio (60%, 1.97g, 49.18 mmol) por porciones. La reacción se completa en alrededor de 2 horas a 20°C. Se agrega cloroformo, y la mezcla de la reacción se enfría a 5°C antes de la adición por goteo de ácido acético (3.15 ml, 55.08 mmol) hasta un pH de 1-3. Se agrega una solución saturada de KHCO3 acuoso (150ml), se agita, y se separa. La fase orgánica separada se lava con agua dos veces. El filtrado se concentra directamente. La mayoría de la DMF se retira mediante alto vacío para proporcionar un sólido húmedo marrón. El sólido húmedo se enfría a temperatura ambiente. Se agrega el éter, se agita, y se filtra para producir un sólido marrón que se seca en aire durante toda la noche para brindar 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster, 9.11g, (77%). ^{1}HNMR (CD_3OD) 3.05 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.05

1058

(s, 1H), 7.40 (s, 1H) LRMS calculado 217.23; se encontró [M-H] 216.1

Ejemplo 2

Preparación de 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida

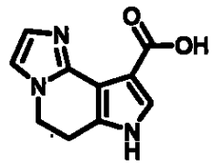


A una solución de 2-fluoroanilina (84uL, 0.829 mmol) en 2 mL diclorometano a temperatura ambiente se agrega una solución 2M de trimetilaluminio en tolueno (414 uL, 0.829 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente por 0.5 horas. Esta solución se aplica con jeringa al producto puro 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster (90 mg, 0.415 mmol), y se agita por reflujo durante 10 horas. La mezcla de la reacción se diluye con diclorometano, y se vierte en agua (30 mL). Toda la mezcla se filtra a través de celite, y luego se separa. La fase acuosa se lava con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na2SO4) y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida-40 (EtOAc) para proporcionar el producto, 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida, 63mg, como un aceite vítreo (48%). ^{1}HNMR (DMSO) 3.25 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.23-7.42 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.96 (s, 1H) LRMS calculado 296.30; se encontró (M-H) 295.0

Ejemplo 2a

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico bromhidrato

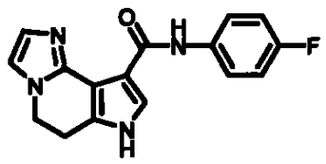
1059



Una solución de 5,6-hidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster (516mg) y 48% de ácido bromhídrico (5mL) se calienta a 60° por 60 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío. El residuo se vuelve suspensión acuosa con éter de dietilo, y el éter se decanta. Esto se repite hasta que no hay más color visible en la capa de éter. El sólido restante se seca al vacío para proporcionar 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico bromhidrato, 350mg, como un sólido marrón 1H NMR(d6DMSO) 3.17 (2H, t), 4.40 (2H, t), 7.35 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.63 (1H, s), 12.34 (1H, s), 12.45 (1H, s).

Ejemplo 2b

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluorofenil)amida



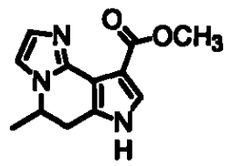
Una mezcla de 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico bromhidrato (58mg), O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio hexafluorofosfato (181mg), trietilamina (0.07mL), 4-fluoroanilina (30mg), y N,N-dimetilformamida (4mL) se calienta a 40° por 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (15mL), y se extrae con acetato de etilo (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15mL) y salmuera (1 x 15mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron *al vacío*. El residuo se purifica mediante cromatografía en capa fina preparatoria sobre silica gel, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, para proporcionar 5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico

1060

(4-fluorofenil)amida, como un sólido marrón claro, 18mg, LRMS calculado 296.30; se encontró [M+H] 297.2.

Ejemplo 2c

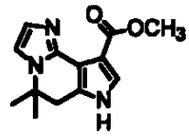
4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster



El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 1 empezando con 3-ácido aminobutírico. Electrorociador MS *m/z* 232 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 1.38 (d, 3H).

Ejemplo 2d

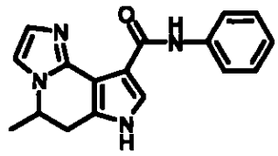
4,4-Dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico metil éster



El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento señalado en el Ejemplo 1 empezando con 3-amino-3-ácido metilbutírico. Electrorociador MS *m/z* 246 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).

Ejemplo 2e

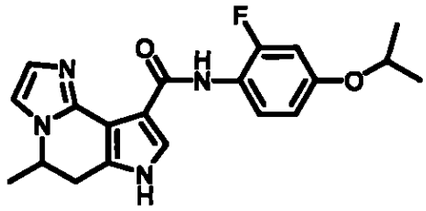
4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico fenil amida



Una mezcla de 4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico bromhidrato (25mg), anilina (12mg), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (23mg), 1,4-dioxano (1.5mL), y agua (1.5mL) se agita a temperatura ambiente por 4 días. Se agrega 0.5N de solución de hidróxido sódico (3mL) y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 50mL). Las capas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparatoria sobre silica gel, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, para proporcionar 4-metilo-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico fenil amida, como un sólido crema, 7mg, LRMS calculado 292.34; se encontró [M+H] 293.2.

Ejemplo 3

4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil)amida



Se agrega cloroformato de etilo (66µL) por goteo a una mezcla enfriada con hielo de 4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico bromhidrato (192mg), trietilamina (0.33mL), y N,N-dimetilformamida (5mL). La mezcla se agita a 0° por 1 hora, luego a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agrega 2-Fluoro-4-isopropoxianilina (66mg), y la mezcla se agota a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo (50mL), luego se trata con agua (25mL), y se extrae con acetato de etilo (3 x 50mL). Las capas orgánicas

1062

combinadas se lavaron con agua (2 x 20mL) y salmuera (1 x 20mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparatoria sobre silica gel, eluyendo con éter dietílico, para proporcionar un sólido marrón. Esto se trata con etanol (2mL), y se satura con solución de carbonato potásico acuoso saturado (1mL), y la mezcla se calienta a 60° por 30 minutos. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua (3mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío. El residuo aceitoso se purificó mediante cromatografía de capa fina preparatoria sobre silica gel, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano, para proporcionar 4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil)amida, como un sólido amarillo claro, 10mg, LRMS calculado 368.40; se encontró [M+H] 369.2.

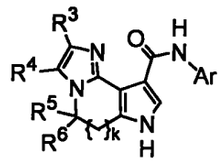
Ejemplo 4

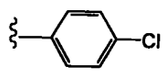
Usando métodos como se muestran de manera general en el Esquema 1 y que además se ilustran en los Ejemplos 1, 2-2e y 3, se sintetizaron los compuestos que se muestran en la Tabla 1.

Los títulos de las columnas que se usan para indicar los grupos de sustituyentes en la Tabla 1 - Tabla 8, por ejemplo, R1, R2, Ar, son para usarse únicamente en la Tabla en la que aparecen.

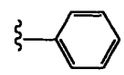
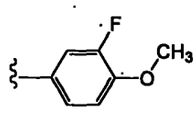
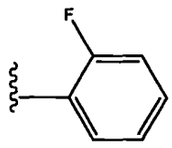
1063

TABLA 1



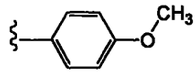
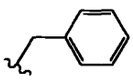
Com #	Nombre	R3	R4	R5	R6	k	Ar	Datos del Espectro
1.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxilico (4-cloro-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (DMSO) 3.24 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.01 (m, 1H) LRMS calculó 312.76 se encontró (M-H) 311.0

1063

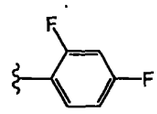
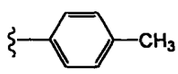
2.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico fenilamida	H	H	H	H	1		^{1}HNMR (DMSO) 3.24 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.00 (s, 1H) LRMS calculó 278.31 se encontró (M-H) 277.0
3.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (DMSO) 3.23 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (s, 1H) LRMS calculó 326.33 se encontró (M-H) 325.2
4.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico 2-fluoro-bencilamida	H	H	H	H	1		1HNMR (DMSO) 3.21 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), [4.52, 4.58] (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H) LRMS calculó 310.33 se encontró [M-H] 309.0

1064

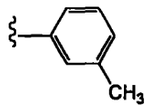
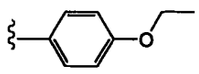
1065

5.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (DMSO) 3.19 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.39 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.60 (d, 3H), 7.92 (s, 1H) LRMS calculó 308.34 se encontró [M+H] 309.0
6.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico benzilamida	H	H	H	H	1		1HNMR (DMSO) 3.18 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.03 (m, 1H) LRMS calculó 292.34 se encontró [M+H] 293.4

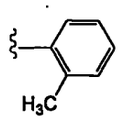
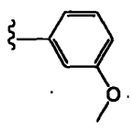
1065

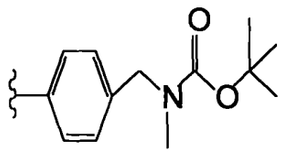
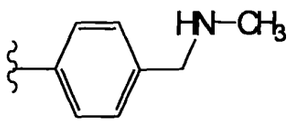
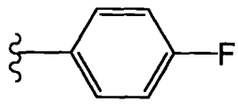
7.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 3.28-3.31 (m, 2H), 4.7 (t, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.80 (s, 1H) LRMS calculó se encontró [M+]
8.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico p-tolilamida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 2.30 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.03-7.04 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.69 (d, 2H) LRMS calculó 292.34 se encontró [M+H] 293.3

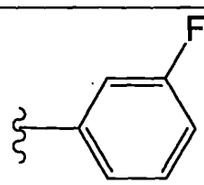
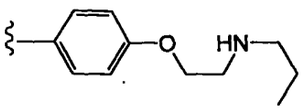
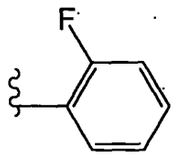
1067

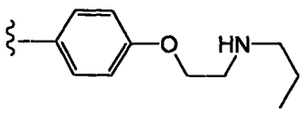
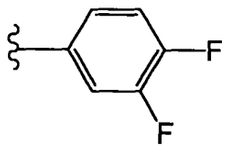
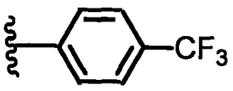
9.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico m-tolilamida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 2.34 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (s, 1H) LRMS calculó 292.34 se encontró [M+H] 293.2
10.	5,6-Dihidro-4H-1,3ª,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 1.37 (t, 3H), 3.10 (t, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.69 (d, 2H) LRMS calculó 322.37 se encontró [M+H] 323.3

1067

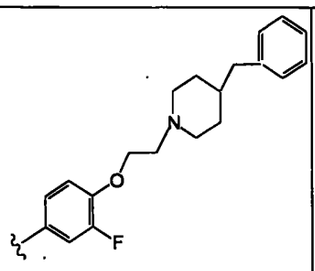
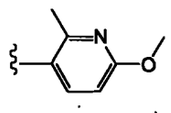
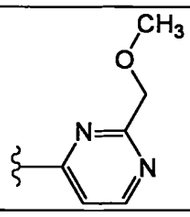
11.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico o-tolilamida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 2.37 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (d, 1H) LRMS calculó 292.34 se encontró [M+H] 293.3
12.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 3.11 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H) LRMS calculó 308.33 se encontró [M+H] 309.2

13.	{4-[(5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carbonil)-amino]-bencil}-metil-ácido carbámico ter-butil éster	H	H	H	H	1		
14.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-metilaminometil-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 2.70 (s, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H) LRMS calculó 321.38 se encontró [M+H] 322.3
15.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	1		

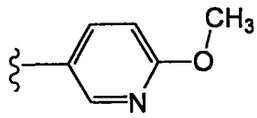
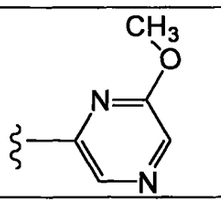
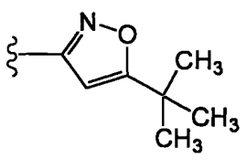
16.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	1		
17.	4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	CH3	1		
18.	4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 310.33, se encontró[M+H] 311.1

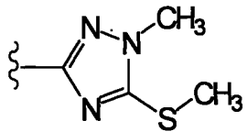
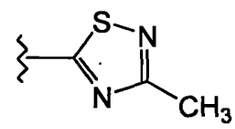
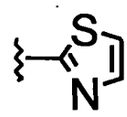
19.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	1		LRMS calculó 379.46, se encontró[M+H] 380.3
20.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3,4-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 3.16 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.93-8.02 (m, 1H) LRMS calculó 314.29 se encontró [M+H] 315.1
21.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-trifluorometil-fenil)-amida	H	H	H	H	1		1HNMR (CD3OD) 3.12 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 7.06-7.07 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.04 (d, 2H) LRMS calculó 346.31 se encontró [M+H] 347.1

1072

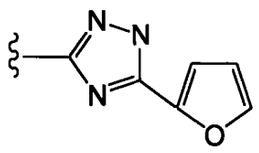
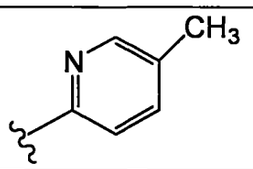
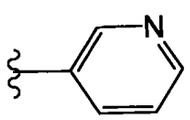
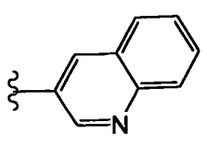
22.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-fluoro-fenil}-amida	H	H	H	H	1		LRMS calculó 513.61, se encontró[M+H] 514.4
23.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 324.0
24.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metoximetil-pirimidin-4-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 325.0

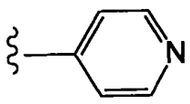
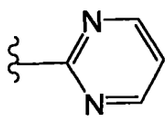
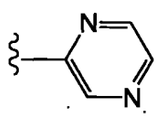
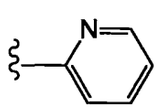
1072

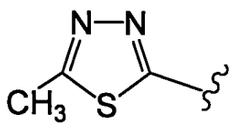
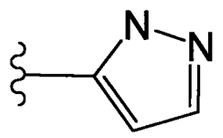
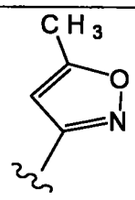
25.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-il)-amida	H	H	H	H	1		[DMSO-d6] 3.1 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)
26.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 310.9
27.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-ter-butil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 326.0

28.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 329.9
29.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol 1-5-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 300.9
30.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico tiazol-2-ilamida	H	H	H	H	1		[DMSO-d6] 3.1 (t, 1H), 4.3 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 12.0 (br s, 1H), >15 (s, 1H)

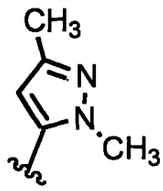
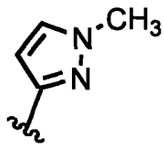
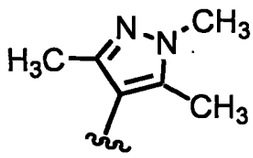
1075

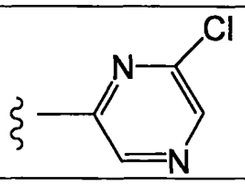
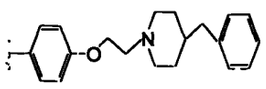
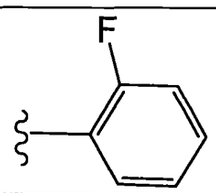
31.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-furan-2-il-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 334.9
32.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 293.9
33.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	H	H	1		Se encontró [M+H] 279.9
34.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico quinolin-3-ilamida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 329.9

35.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 279.9
36.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida	H	H	H	H	1		Se encontró [M+H] 280.9
37.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 280.9
38.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridina-2-ilamida	H	H	H	H	1		[DMSO-d6] 3.1 (t, 1H), 4.3 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.8 (t,1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.3 (s, 1H)

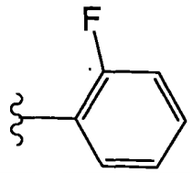
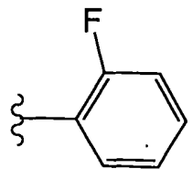
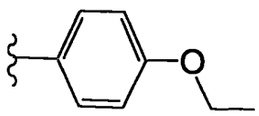
39.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 300.9
40.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 269.0
41.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 284.0

1077

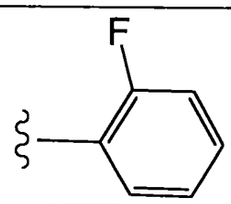
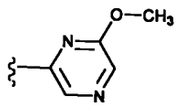
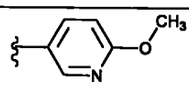
42.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 297.0
43.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 283.0
44.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-amida	H	H	H	H	1		Se encontró MS [M+H] 311.0

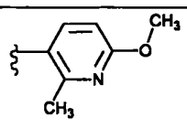
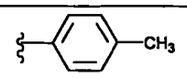
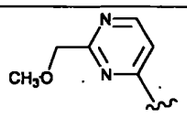
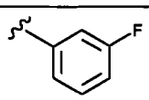
45.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-cloro-pirazin-2-il)-amida	H	H	H	H	1		
46.	4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida	H	H	H	CH3	1		
47.	(R)-4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		

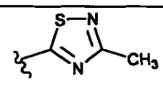
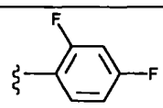
1080

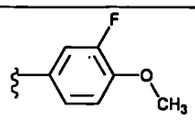
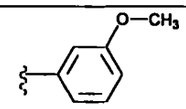
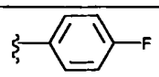
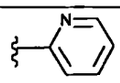
48.	(S)-4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		
49.	3-Dimetilamino-metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-andaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	$CH_2N(CH_3)_2$	H	H	H	1		
50.	4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		

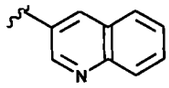
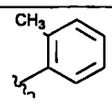
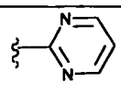
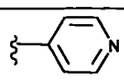
1081

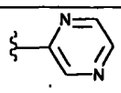
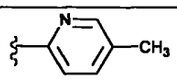
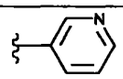
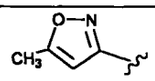
51.	3-Dietilamino-metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	$CH_2N(Et)_2$	H	H	H	1		
52.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 325.1
53.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 323.9

54.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 338.0
55.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico p-tolilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 307.0
56.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metoximetil-pirimidin-4-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 338.9
57.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 310.9

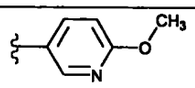
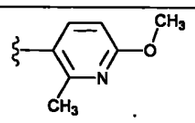
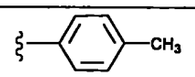
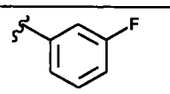
58.	(R)- 4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 314.9
59.	(R)-4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2.4-difluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 328.9

60.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 341.0
61.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 322.9
62.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 310.9
63.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-2-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 293.9

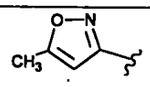
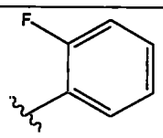
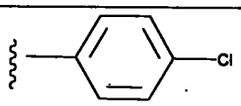
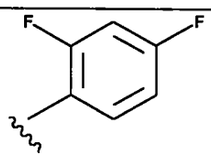
64.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico quinolin-3-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 343.9
65.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metil-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 307.0
66.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 294.9
67.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 293.9

68.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 294.9
69.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 307.9
70.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 293.9
71.	(R)-4-Metil-5,6-dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 297.9

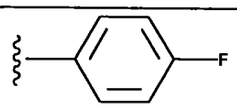
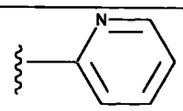
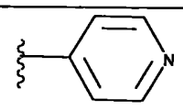
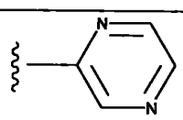
1087

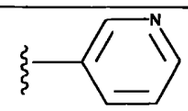
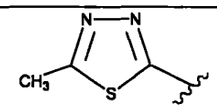
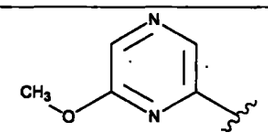
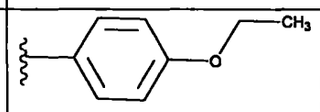
72.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 323.9
73.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 337.9
74.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico p-tolilamida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 306.9
75.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 311.1

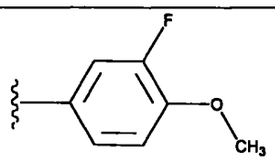
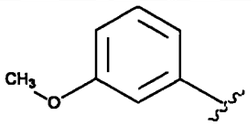
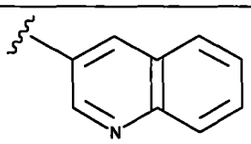
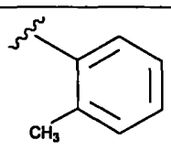
1088

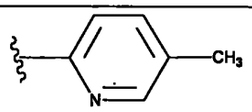
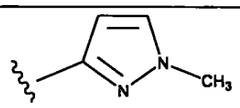
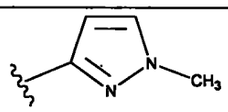
76.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 297.9
77.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		
78.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 326.9
79.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2.4-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 328.9

1089

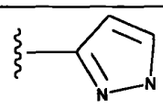
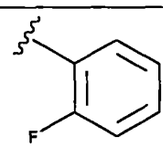
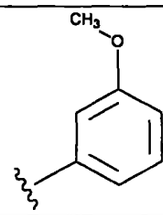
80.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico 4-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 310.9
81.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	H	1		Se encontró MS [M+H] 293.9
82.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 293.9
83.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-iamida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 294.9

84.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 293.9
85.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 314.9
86.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 324.9
87.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 337.0

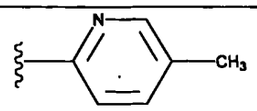
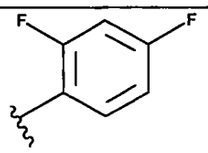
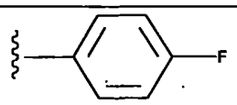
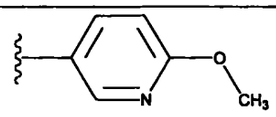
88.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		
89.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		
90.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico quinolin-3-ilamida	H	H	H	CH_3	1		
91.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metil- fenil)-amida	H	H	H	CH_3	1		

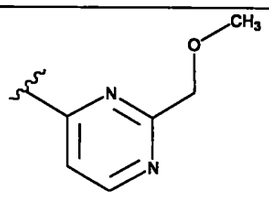
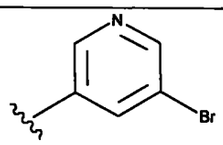
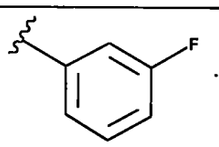
92.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		
93.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	CH_3	1		
94.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		

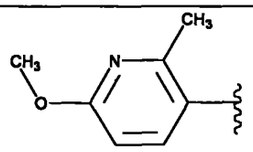
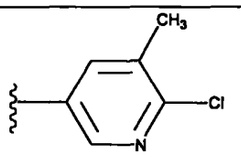
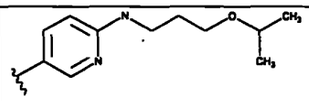
1092

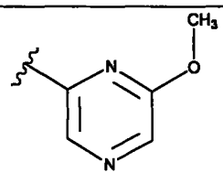
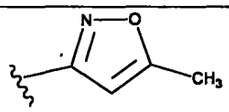
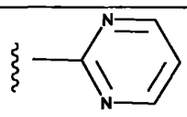
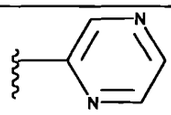
95.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxilico (1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		
96.	2-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxilico (2-fluoro-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	1		LRMS calculó 310.12, se encontró[M+H] 311.1
97.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxilico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 337.1

1093

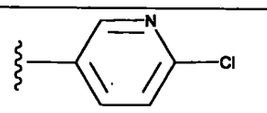
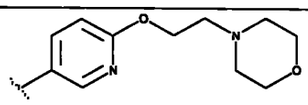
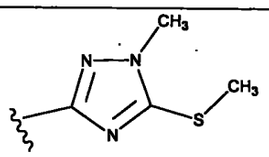
98.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 322.1
99.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 343.1
100.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 325.1
101.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 338.1

102.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metoximetil-pirimidina-4-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 353.1
103.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 386.0
104.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 325.1

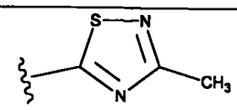
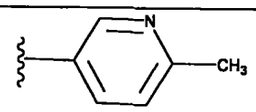
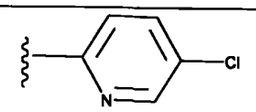
105.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 352.1
106.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 356.1
107.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 423.2

108.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il) -amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 339.1
109.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 312.1
110.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 309.1
111.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 309.1

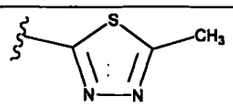
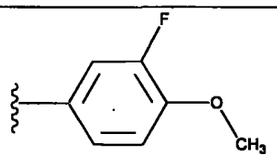
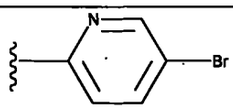
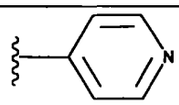
1098

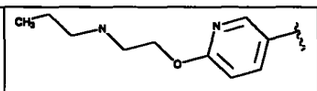
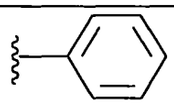
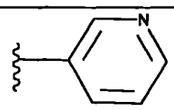
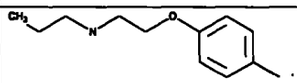
112.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 342.0
113.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 437.2
114.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-5-metil-sulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 358.1

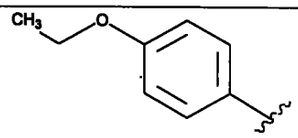
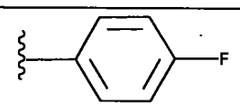
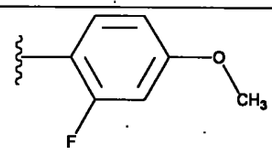
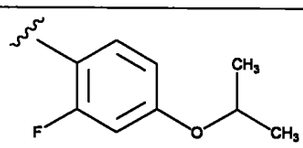
1099

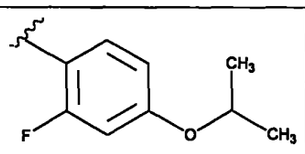
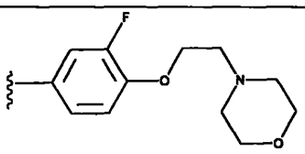
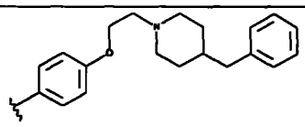
115.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 329.0
116.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 322.1
117.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 342.0

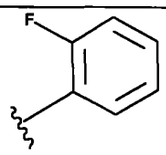
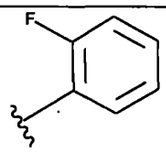
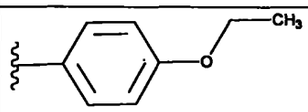
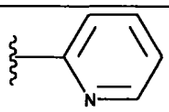
1100

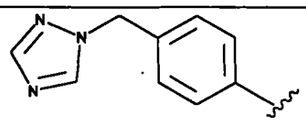
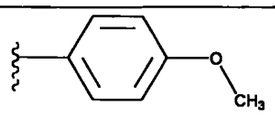
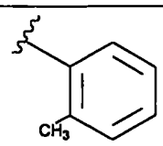
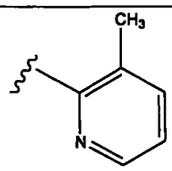
118.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 329.0
119.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 355.1
120.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 386.0
121.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 308.1

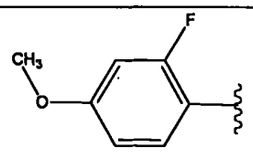
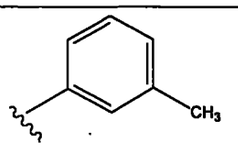
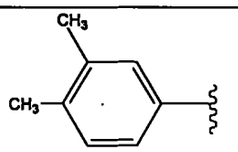
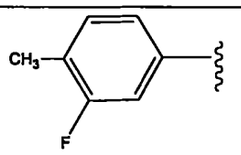
122.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	CH_3	CH_3	1		
123.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico fenilamida	H	H	CH_3	CH_3	1		Se encontró MS [M+H] 307.1
124.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	CH_3	CH_3	1		
125.	4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [4-(2-propil-amino-etoxi)fenil] amida	H	H	H	CH_3	1		LRMS calculó 393.48, se encontró[M+H] 394.4

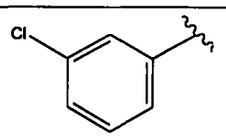
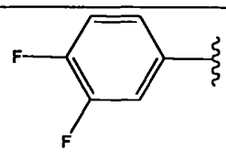
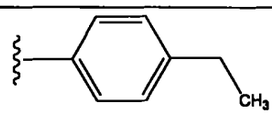
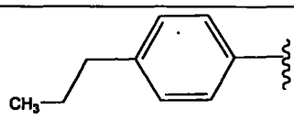
126.	4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxifenil)amida	H	H	H	CH_3	1		LRMS calculó 336.39, se encontró[M+H] 337.2
127.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluorofenil) amida	H	H	H	H	1		LRMS calculó 296.30, se encontró[M+H] 297.2
128.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-metoxifenil) amida	H	H	H	H	1		LRMS calculó 326.33, se encontró[M+H] 327.2
129.	4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil) amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 368.40, se encontró[M+H] 369.2

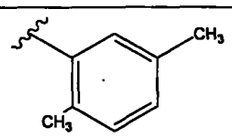
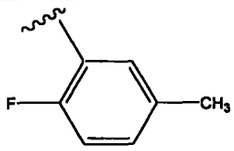
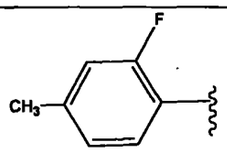
130.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil) amida	H	H	H	H	1		LRMS calculó 354.38, se encontró[M+H] 355.2
131.	4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)fenil] amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 393.48, se encontró[M+H] 394.4
132.	4-metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidinil) etoxi]fenil} amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 509.64, se encontró[M+H] 510.5

133.	2,3-Bis-dimetil-aminometil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	$CH_2N(CH_3)_2$	$CH_2N(CH_3)_2$	H	H	1		
134.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 324 se encontró [M+1] 325
135.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 350 se encontró [M+1] 351
136.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-2-ilamida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 307 se encontró [M+1] 308

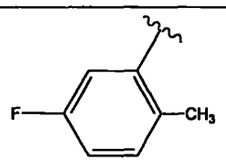
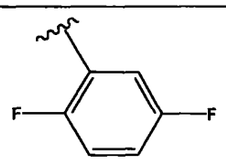
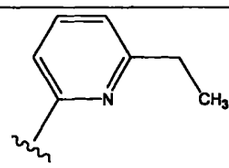
137.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 387 se encontró [M+1] 388
138.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 336 se encontró [M+1] 337
139.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico o-tolilamida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 320 se encontró [M+1] 321
140.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 321 se encontró [M+1] 322

141.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LRMS calculó 354 se encontró [M+1]
142.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico m-tolilamida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 307
143.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3,4-dimetil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 321
144.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 325

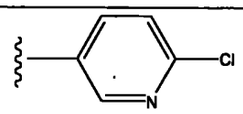
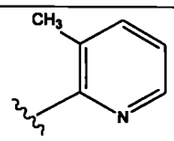
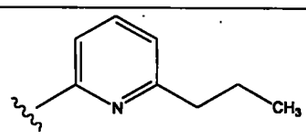
145.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-cloro-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 327
146.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3,4-difluoro-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 329
147.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 321
148.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-propil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		

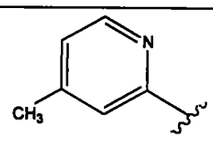
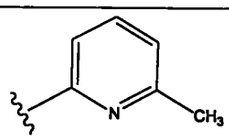
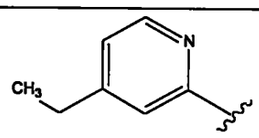
149.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,5-dimetil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 321
150.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-5-metil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		[CDCl3] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.3 (q, 1H), 6.9 (app s, 2H), 7.0 (app s, 2H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H)
151.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-4-metil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		[CDCl3] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.3 (q, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (t, 1H), 10.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H)

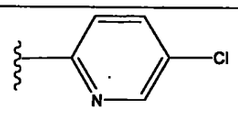
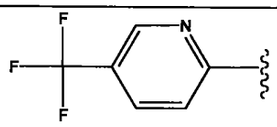
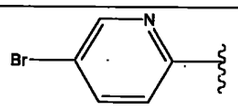
1109

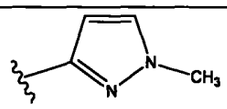
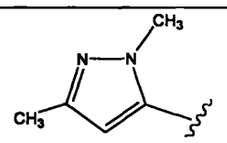
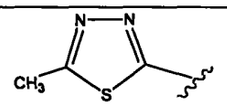
152.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 1.2 (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 4.2 (q, 1H), 6.5 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.2 (m, 2H)
153.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 1.2 (d, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 4.2 (q, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), , 6.8 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (m, 1H)
154.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-etil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 1.0 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 2.45 (q, 2H), 2.5 (dd, 1H), 2.9 (dd, 1H), 4.2 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (d, 1H)

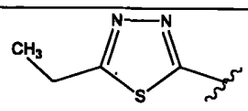
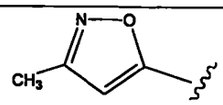
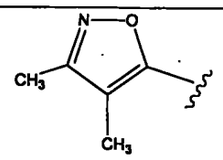
1109

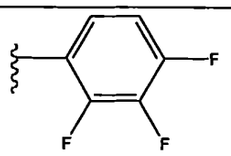
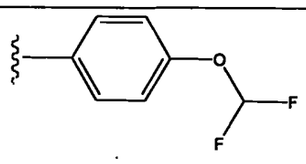
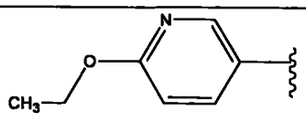
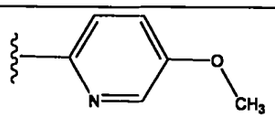
155.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 1.2 (d, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.0 (s, 3H), 4.2 (q, 1H), 6.6 (s, 1H), , 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.6 (s, 1H)
156.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 1.2 (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 4.2 (q, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.0 (d, 1H)
157.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-propil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CD3OD] 0.7 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.6 (sextet, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.5 (dd, 1H), 2.9 (dd, 1H), 4.2 (q, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (d, 1H)

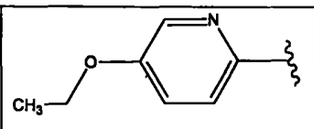
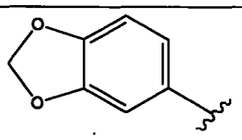
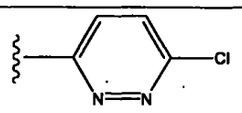
158.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CDCl3] 1.4 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.3 (q, 1H), 6.8 (app s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.8 (s, 1H), 13.55 (s, 1H)
159.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CDCl3] 1.4 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.3 (q, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 10.7 (s, 1H), 13.6 (s, 1H)
160.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[CDCl3] 1.3 (t, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.7 (q, 2H), 2.75 (dd, 1H(, 3.1 (dd, 1H), 4.3 (q, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.3 (m, 2H), 10.8 (s, 1H), 13.55 (s, 1H)

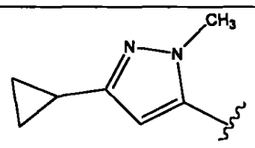
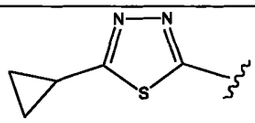
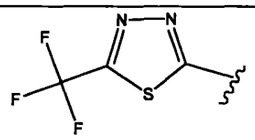
161.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.5 (q, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)
162.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.5 (q, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.8 (s, 1H)
163.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.5 (q, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)

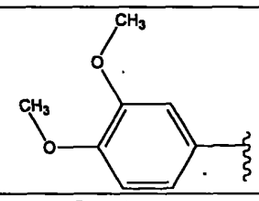
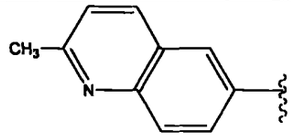
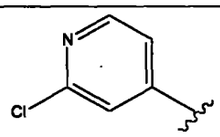
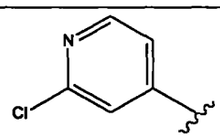
164.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (1, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H),
165.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (q, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.2 (s, 1H)
166.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.5 (d, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (dd, 1H), 3.3 (dd, 1H), 4.6 (q, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), >14 (s, 1H)

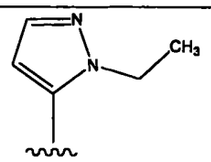
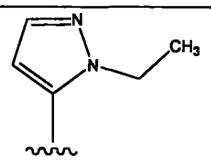
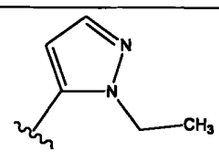
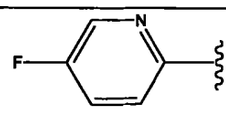
167.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		[DMSO-d6] 1.3 (t, 3H), 1.5 (d, 3H), 2.9 (dd, 1H), 3.0 (q, 2H), 3.3 (dd, 1H), 4.6 (q, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), >14 (s, 1H)
168.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 298
169.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 312

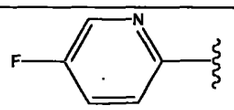
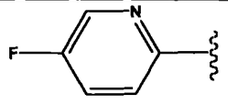
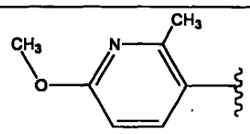
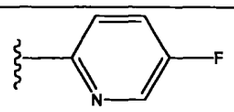
170.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,3,4-trifluoro-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 347
171.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-difluorometoxi-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 359
172.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-etoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS 337.38 se encontró (M+1) 338.2
173.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 323 se encontró [M+1] 324

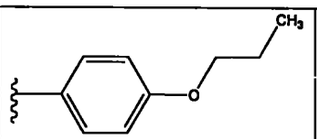
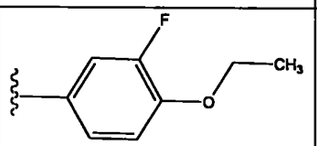
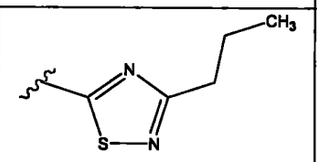
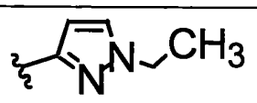
174.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 337 se encontró [M+1] 338
175.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico benzo[1,3]dioxol-5-ilamida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 337
176.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-cloro-piridazin-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 329

177.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 337
178.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 341
179.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 369

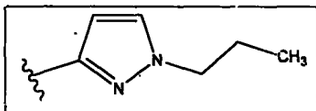
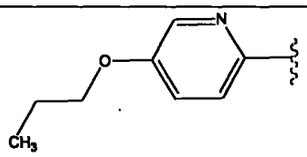
180.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3,4-dimetoxi-fenil)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 353
181.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metil-quinolin-6-il)-amida	H	H	CH3	H	1		MS *m/z* 358
182.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-cloro-piridin-4-il)-amida	H	H	H	H	1		MS *m/z* 314
183.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-cloro-piridin-4-il)-amida	H	H	CH3	H			MS *m/z* 328

184.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LCSe encontró MS (M+H) 312
185.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 312
186.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LCSe encontró MS (M+H) 326
187.	4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	CH3	1		LCSe encontró MS (M+H) 326

188.	(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida	H	H	CH3	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 312
189.	5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 297
190.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS 337.38 se encontró (M+1) 338.2
191.	(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS 311.11 se encontró (M+1) 312.2

192.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-propoxi-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS 350.42 se encontró (M-1) 349.2
193.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS 354.38 se encontró (M-1) 353.2
194.	(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida	H	H	CH3	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 343
195.	(R)-3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 311

1122

196.	(R)-3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-propil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	CH3	H	1		LCSe encontró MS (M+H) 337
197.	(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-propoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	CH3	1		LRMS calculó 351 se encontró [M+1] 352

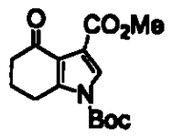
1123

Ejemplo 5a

Preparación de 2-Metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-h]quinoleína-9-ácido carboxílico etil éster

Paso 1:

Di-ter-butil dicarbonato (1.09g, 5.02mmol) se agrega lentamente a la solución de trietilamina (0.697ml, 5.02 mmol), 4-dimetilaminopiridina (51 mg, 0.42 mmol) y 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico metil éster (0.81g, 4.18mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas, se agrega 8 ml de solución de $NaHCO_3$ saturado, las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y evaporan. La cromatografía rápida, eluyendo con hexanos: acetato de etilo (5:1), proporciona 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster (1.10g, 89%) como un solido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.605 (9 H, s), 2.126 (2 H, m), 2.510 (2 H, t), 3.133 (2 H, t), 3.844 (3 H, s), 7.701 (1 H, s). MS (ES^+) 294 (M+1).



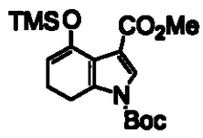
Paso 2:

A una solución de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster (1.10g, 3.74 mmol), NaI (841mg, 5.61mmol) y trietilamina (1.56ml, 11.22mmol) en CH_3CN (15ml), se agrega cloruro de trimetilsilil (0.707 ml, 5.61mmol) con jeringa. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente por 15 horas, 30 ml de acetato de etilo/hexanos (1:1 con unas cuantas gotas de

1124

trietilamina) se agrega para diluir la solución. Se agrega una solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo/hexanos (1:1) (3x10ml). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y evaporan para proporcionar 4-trimetilsilaniloxi-6,7-dihidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster (1.3g, 100%) como un aceite rojo viscoso.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.180 (9H, s), 1.576 (9H, s), 2.343 (2H, m), 2.930 (2H, t), 3.781 (3H, s), 4.826 (1H, t), 7.580 (1H, s). MS (ES^+) 366 (M+1)



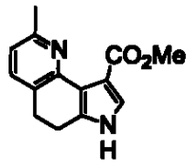
Paso 3:

a): Alúmina (3g, neutral) se activa a 200 °C por 4 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agrega $ZnCl_2$ (1M en éter, 3.7ml) y la solución se agita a temperatura ambiente por otros 30 minutos, después de lo cual se retira el solvente con el evaporador giratorio y la bomba. El polvo fresco preparado de Al_2O_3-$ZnCl_2$ se agrega lentamente a la mezcla de 4-trimetilsilaniloxi-6,7-dihidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster (1.3g, 3.7mmol) y metil vinil cetona (1.54ml, 18.5mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agita a 0 °C por 3 horas y luego se diluye con 30 ml of de diclorometano. El residuo sólido se filtra. Se agregan varias gotas de agua a la solución y se calienta a punto de ebullición por un minuto. La solución se seca sobre Na_2SO_4 y los solventes orgánicos se retiran con el evaporador giratorio. Cromatografía rápida, eluyendo con hexanos : acetato de etilo (6:1 a 1:1), proporciona una

1125

mezcla (1.06g, producto de dicetona y material de inicio) como producto intermedio.

b): Una solución de la mezcla (760mg) del último paso y acetato de amonio (804mg, 10.45mmol) en ácido acético (15ml) se coloca en un matraz con base redonda equipado con un condensador abierto para que ingrese el aire. La solución se calienta a 100 °C por 4 horas. El ácido acético se rerira con el evaporador giratorio. El residuo sólido se disuelve en diclorometano (20ml) y $NaHCO_3$ saturado(20ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano: 2-propanol (4:1) (4x15ml). Los solventes orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y evaporan. La cromatografía rápida, eluyendo con 5% MeOH/CH_3CN, proporciona 2-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-h]quinoleína-9-ácido carboxílico metil éster (178 mg, 27% para dos pasos) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.453 (3H, s), 2.704 (2H, t), 2.887 (2H, s), 3.791 (3H, s), 6.878 (1H, d), 7.313 (1H, s), 7.426 (1H, d). MS (ES^+) 243 (M+1).



Ejemplo 5b

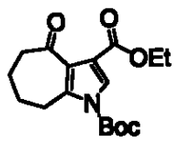
Preparación de 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster

Paso 1:

Di-*ter*-butil dicarbonato (4.46g, 20 mmol) se agrega lentamente a una solución de trietilamina (2.84ml, 20mmol), 4-dimetilaminopiridina (414mg, 3.4mmol) y 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-ácido carboxílico etil éster (3.8g, 17.04mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente por 45 minutos. Se

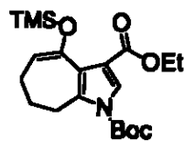
1126.

agrega solución de bicarbonao de sodio saturado (30 ml), las capas se separan, y la fase acuosa se extrae con diclorometano (4x30ml). Las capas orgáncias combinadas se secan (Na_2SO_4) y evaporan. La cromatografía rápida, eluyendo con hexanes: acetato de etilo (5:1), proporciona 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (4.6g 83%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.277 (3H, t), 1.568 (9H, s), 1.855 (4H, m), 2.744 (2H, m), 3.205 (2H, m), 4.229 (2H, q), 7.589 (1H, s). MS (ES^+) 322 (M+1).



Paso 2:

A una solución de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (2.17g, 6.72mmol), NaI (1.51g, 10.07mmol) y trietilamina (2.80ml, 20.14 mmol) en CH_3CN (30ml), se agrega cloruro de trimetilsililo (1.27ml, 10.07mmol) lentamente con jeringa. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente por 20 horas y luego se divide entre 50 ml de acetato de etilo/hexanos (1:1 con pocas gotas de trietilamina) y 30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo/hexanos (1:1) (3x20ml). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y evaporan para proporcionar 4-trimetilsilaniloxi-7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (2.56g, 100%) como un aceite rojo viscoso. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.177 (9H, s), 1.308 (3H, t), 1.585 (9H, s), 1.906 (2H, m), 2.016 (2H, m), 2.974 (2H, t), 4.243 (2H, q), 5.353 (1H, t), 7.627 (1H, s). MS (ES^+) 395 (M+1).



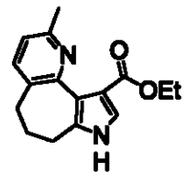
1127

Paso 3:

a): Alúmina (5g, neutral) se activa a 200 °C por 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agrega $ZnCl_2$ (1M en eter, 7.1ml) y la solución se agita a temperatura ambiente por otros 30 minutos, después de lo cual se retira el solvente con el evaporador giratorio y la bomba. El polvo de Al_2O_3-$ZnCl_2$ recién preparado se agrega lentamente a la mezcla de 4-trimetilsilaniloxi-7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (2.56g, 6.51mmol) and metil vinil cetona (5ml, 60mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agita a 0 °C por 2 horas y se diluye con 30 ml de diclorometano. El residuo sólido se filtra. Se agregan varias gotas de agua a la solución y se calienta a punto de ebullición por un minuto. La solución se seca sobre Na_2SO_4 y los solventes orgánicos se retiran con el evaporador giratorio. Cromatografía rápida, eluyendo con hexanos: acetato de etilo (6:1 a 1:1), proporciona una mezcla (1.15g, producto de dicetona y material de inicio) como producto intermedio.

b): Una solución de la mezcla (1.15g) del último paso y acetato de amonio (2.3g, 30mmol) en ácido acético (25ml) se coloca en un matraz con base redonda equipado con un condensador abierto para que ingrese el aire. La solución se calienta a 100 °C por 2 horas. El ácido acético se retira con el evaporador giratorio. El residuo sólido se disuelve en diclorometano (30ml) y $NaHCO_3$ saturado (30ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano: 2-propanol (4:1) (3x30ml). Los solventes orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y evaporan. La cromatografía rápida, eluyendo con 10% de MeOH/CH_2Cl_2, proporciona 9-metil-3,4,5,6-

tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster (347mg, 18% para dos pasos) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.192 (3H, t), 2.153 (2H, m), 2.472 (3H, s), 2.568 (4H, m), 4.145 (2H, q), 7.003 (1H, d), 7.355 (1H, s), 7.521 (1H, d) MS (ES^+) 271 (M+1).

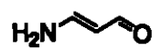


Ejemplo 5c

Preparación de 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster

Paso 1:

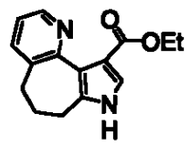
Una solución de isoxazol (18g, 0.26mol) y níquel de Raney (2g) en 200ml MeOH se hidrogena a 50 psi por 20 horas. La mezcla de la reacción se filtra para retirar el catalizador y el esolvente se evapora para obtener el compuesto del título (12g, 67%) como un sólido amarillo. P.f. 96°C-98°C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.387 (1H, m), 7.395 (1H, d), 8.812 (1H, d).



Paso 2:

Una mezcla de 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta(b)pirrol-3-ácido carboxílico etil éster (7.0g, 31.67mmol), 3-amino-prop-2-enal (3.37g, 47.5mmol) y acetato de amonio (365mg, 4.75mmol) en trietilamina (7ml) se calienta a 110 °C por 4 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y el residuo sólido se disuelve en 100 ml de diclorometano y 100ml de solución de $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaran y la fase acuosa se extrae con 4:1 DCM/ 2-propanol (4x100ml). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y evaporan. La cromatografía rápida, eluyendo con EtOAc: trietilamina (20:1),

proporciona 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster (1.6g, 20%) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.247 (3H, t), 2.227 (2H, m), 2.631 (4H, m), 4.197 (2H, q), 7.170 (1H, m), 7.405 (1H, s), 7.686 (1H, d), 8.375 (1H, d). MS (ES^+) 257 (M+1).

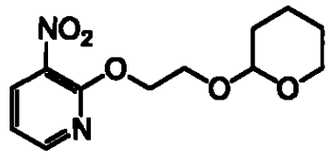


Ejemplo 5d:

Preparación de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diazabenzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-etilaminoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]amida

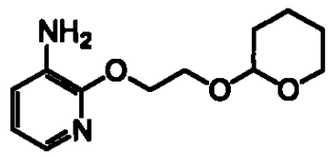
El compuesto del título se prepara mediante una ruta ligeramente modificada incluyendo una reacción de reajuste para formar la piridona.

Paso 1:



A una solución de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (5.4 g, 36.6 mmol) y 2-cloro-3-nitropiridina (5.8 g, 36.6 mmol) en THF (50 mL) a 0°C se agrega t-BuOK (1.0 M solución en t-BuOH, 44 mL). La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se retira y el residuo se separa por columnas (hexanos: acetato de etilo 4:1) para obtener 5.8 g de 3-nitro-2-[[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]piridina como un aceite.

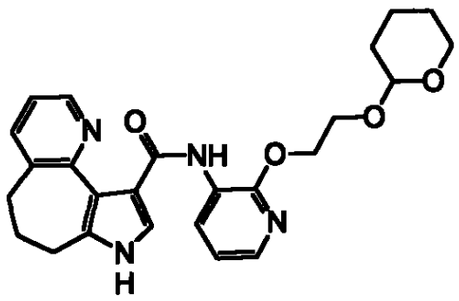
Paso 2:



1130

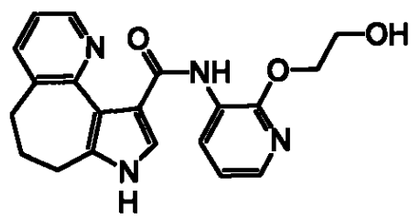
Una mezcla de 3-nitro-2-[2-(2-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]piridina (5.8 g) y 10% de Pd/C (500 mg) en etanol (30 mL) se coloca en una botella Parr y se presuriza entre 50 psi-60 psi por 4 horas. La mezcla resultante se filtra con Celita y se concentra al vacío para obtener 5.0 g de 5.8 g de 3-amino-2-[[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]piridina.

Paso 3:



A una solución de 2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]piridin-3-ilamina (2.3 g, 9.7 mmoml) en DCM (8 mL) se agrega $AlMe_3$ (2M en tolueno, 4.9 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, se agrega una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diazabenzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster (500 mg, 1.95 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche. Al enfriarse, se agrega agua (5 mL), y la mezcla resultante se extrae con con DCM. Los extractos de DCM se secan u el solvente se retira. EL residuo se separa por columnan (5% de metanol en DCM) para obtener 850 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico {2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-piridin-3-il}amida como un aceite.

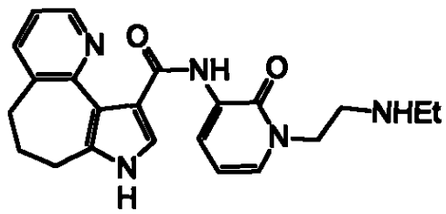
Paso 4:



1131

Una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico {2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-piridin-3-il}amida (850 mg) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (700 mg) en metanol (30 mL) se somete a reflujo por 1 hora. El solvente se retira y el residuo se extrae con DCM y se lava con $NaHCO_3$ (ac.). La capa orgánica se seca y el solvente se retira para obtener 700 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diazabenzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]amida.

Paso 5:



A una mezcla de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diazabenzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]amida (150 mg, 0.41 mmol) y trietilamina (125 mg, 1.2 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se agrega cloruro de metanosulfonilo (94 mg, 0.82 mmol) por goteo. La mezcla se agita a 0°C por 15 minutos. El solvente se retira y el residuo se disuelve en acetonitrilo (10 mL) y se transfiere a un tubo con cierre hermético. Se agrega etilamina (1 mL) y la mezcla se calienta a 60°C por 3 horas. El solvente se retira y el residuo se separa por TLC preparativa para obtener 87 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diazabenzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-etilaminoetil)-

2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]amida. LRMS Calculado 391.5; Se encontró M-1 390.2.

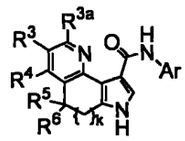
1132

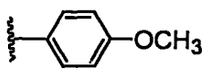
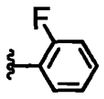
Ejemplo 5e

Los compuestos que se muestran en la Tabla 2 se prepararon usando los métodos que se presentan en los Esquemas 2 y 3.

1133

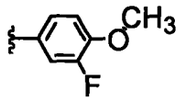
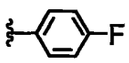
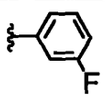
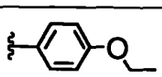
TABLA 2



Com. #	Nombre	R^{3a}	R^3	R^4	R^5	R^6	k	Ar	Datos del Espectro
1	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
2	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		

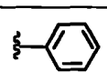
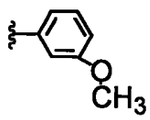
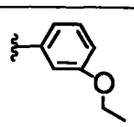
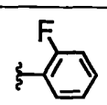
1433

1134

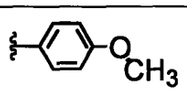
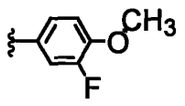
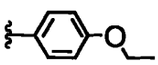
3	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
4	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
5	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
6	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		

1134

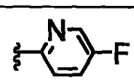
1135

7	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico fenilamida	CH_3	H	H	H	H	2		
8	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
9	9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	H	2		
10	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		

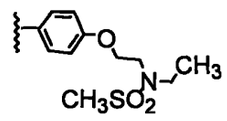
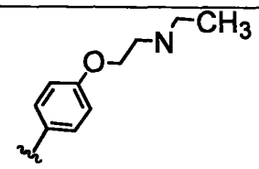
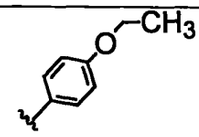
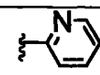
1136

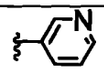
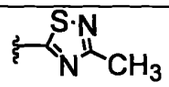
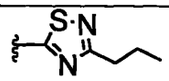
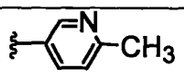
11	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		
12	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 352.0
13	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 348.1
14	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-2-ilamida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 305.0

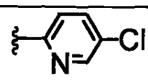
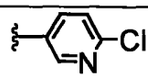
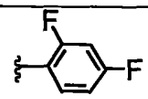
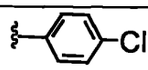
1137

15	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 308.0
16	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]thiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 326.0
17	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		

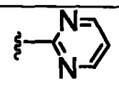
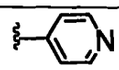
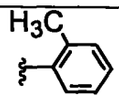
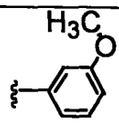
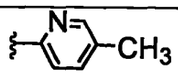
1134

18	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico {4-[2-(etil-metanosulfonil-amino)-etoxi]-fenil}-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 468 se encontró [M+1] 469
19	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-etilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 390 se encontró [M+1] 391
20	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		
21	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-2-ilamida	H	CH_3	H	H	H	2		

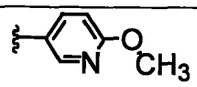
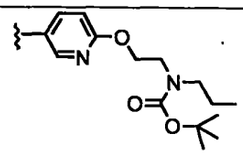
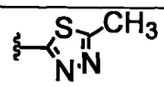
22	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 304.9
23	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 326.0
24	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 354
25	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 319.1

26	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 339.0
27	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 339.0
28	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 340.1
29	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 338.0

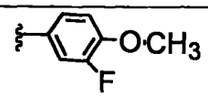
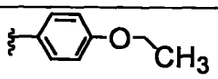
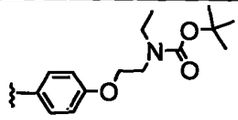
1141

30	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 306.1
31	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 305.1
32	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico o- tolil-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 318.1
33	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 383.0
34	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 319.1

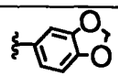
1142

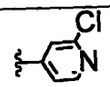
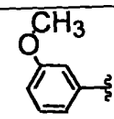
35	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxilico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 335.2
36	Propil-(2-{5-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-piridin-2-iloxi}-etil)-ácido carbámico ter-butil éster	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 506.3
37	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxilico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		

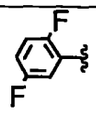
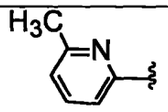
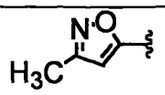
1142

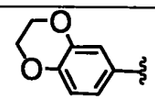
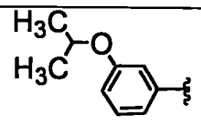
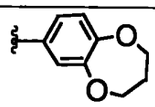
38	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		
39	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 348.1
40	Etil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-fenoxi}-ethil)-ácido carbámico ter-butil éster	H	H	H	H	H	2		

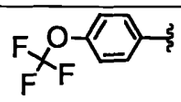
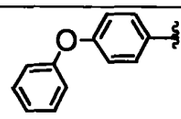
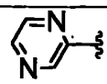
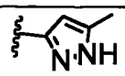
1143

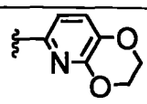
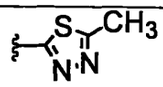
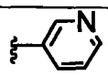
41	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-etil- piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.35 (t, 3H), 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.8 (q, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.2 (br s, 1H)
42	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico benzo[1,3]dioxol-5-ilamida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.7 (br s, 1H)

43	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-cloro- piridin-4-il)-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 7.2 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.0 (br s, 1H)
44	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metoxi- fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.6 (app s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.25 (app s, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 9.9 (br s, 1H)

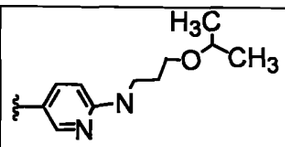
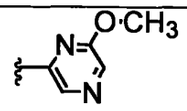
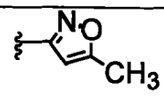
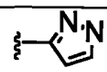
45	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (br s, 1H)
46	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6- metil-piridin -2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.8 (br s, 1H)
47	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3- metil-isoxazol	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.25 (s, 3H), 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.3 (s, 1H),

	-5-il)-amida								7.2 (dd, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.8 (br s, 1H)
48	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 362
49	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (3-isopropoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 362
50	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxa pin-7-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 376

51	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (4-trifluoro-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 388
52	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (4-fenoxi -fenil) - amida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 396
53	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	H	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 306
54	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 322
55	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-1H-pirazol-	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 309

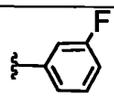
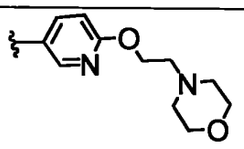
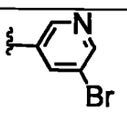
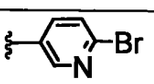
	3-il)-amida								
56	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (2,3-dihidro-[1,4] dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 363
57	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		
58	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico pridin-3-ilamida	H	H	H	H	H	2		

1150

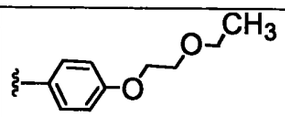
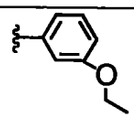
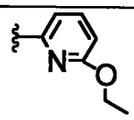
59	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 420.3
60	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 336.2
61	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 309.2
62	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 294.2

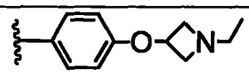
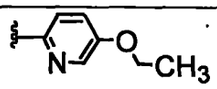
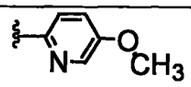
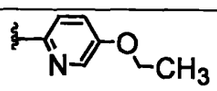
1150

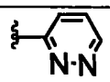
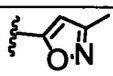
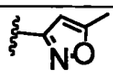
1151

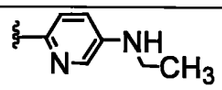
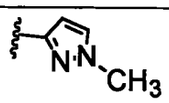
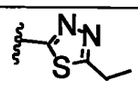
63	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 322.2
64	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 434.4
65	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 383.1
66	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (6-bromo-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS se encontró [M+H] 383.2

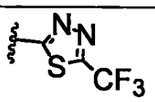
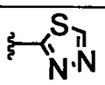
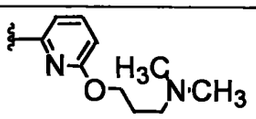
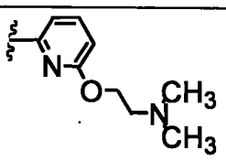
1151

67	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 1.11(t, 3H), 2.15 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.58-8.41 (m, 5H), 8.69 (brs, 1H) LCMS se encontró (M+H) 392.3
68	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 348
69	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (6-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M+H) 349

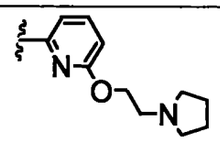
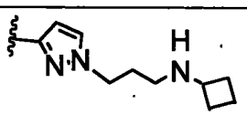
70	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [4-(1-etil-acetidin-3-iloxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	H	2		Espectro de masa de Electrorociador: m/z 401.4 [M-1]
71	3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[é] azuleno-1- ácido carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 348 se encontró [M+1] 349
72	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-metoxi-piridin-2-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		LRMS calculó 348 se encontró [M+1] 349
73	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1- ácido carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		LRMS calculó 362 se encontró [M+1] 363

74	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico piridazin-3-ilamida	H	CH_3	H	H	H	2		1HNMR(CD3OD): 2.25(t, 2H), 2.35(s, 3H), 2.55-2.7(tt, 4H), 7.55-7.65(m, 3H), 8.58.6(m, 2H), 8.85(d, 1H); LRMS calculó 319 se encontró [M+1] 320
75	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		1HNMR(CD3OD): 2.2-2.3(m, 5H), 2.40(s, 3H), 2.6-2.7(tt, 4H), 6.2(s, 1H), 7.55-7.6(ss, 2H), 8.45(s, 1H); LRMS calculó 322 se encontró [M+1] 323
76	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		1H NMR(CD3OD): 2.25(t, 2H), 2.35-2.40(ss, 6H), 2.55-2.7(tt, 4H), 6.7(s, 1H), 7.55-7.65(ss, 2H), 8.4(s,

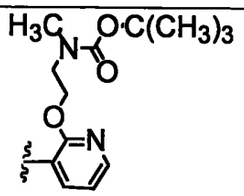
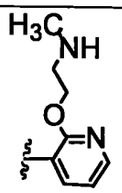
									1H); LRMS calculó 322 se encontró [M+1] 323
77	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (6-etilamino-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 347 se encontró [M+1] 348
78	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		LR-MS 320(M-1)
1	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-etil-1,3,4]tiadiazol-2-il)amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 339.4 se encontró [M-1] 338.2

79	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 379.4 se encontró [M-1] 378.2
81	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxilico [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida	H	H	H	H	H	2		LCMS se encontró (M-H) 310
80	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-dimetilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 404.4 [M-1]
81	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin -2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 390.3 [M-1]

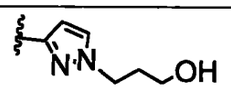
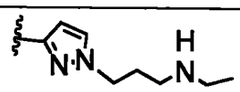
1156

82	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 416.3 [M-1]
83	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-ciclobutilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.65 (m, 4H), 1.9-2.2 (m, 6H), 2.4-2.7 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.5 (br, 1H), 13.7 (br, 1H) LRMS calculó 404 se encontró [M+1] 405

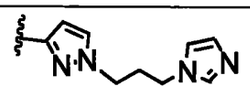
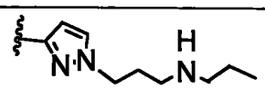
1158

84	Metil-(2-{3-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-piridin-2-iloxi}-etil)-ácido carbámico ter-butil éster	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 1.39(s, 9H); 2.25 (m, 2H); 2.62 (m, 4H); 2.84 (s, 3H); 3.62 (t, 2H); 4.61 (t, 2H); 6.88 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.60 (m, 2H),; 7.80 (m, 1H); 8.58 (m, 1H); 8.68 (d, 1H); 9.59 (br s, 1H); 12.62 (br s, 1H); LRMS calculó 477 se encontró [M+1] 478
85	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(2-metilamino-etoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 2.22 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.60 (m, 4H); 3.00 (t, 2H); 4.61 (t, 2H); 6.88 dd, 1H); 7.10 (dd 1H); 7.60 (m, 2H); 7.820 (dd, 1H); 8.52 (m, 2H); 10.1 (br s, 1H)

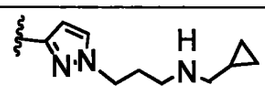
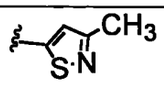
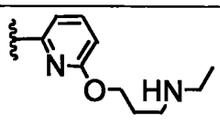
1158

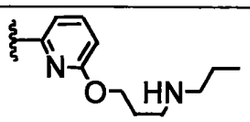
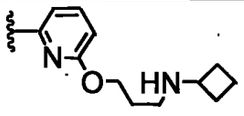
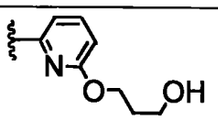
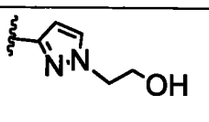
86	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.0-2.3 (m, 4H), 2.5-2.8 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 9.8 (br, 1H); LRMS 350(M+1)
87	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-etilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.05 (t, 3H), 2.0-2.4 (m, 4H), 2.5-2.7 (m, 8H), 4.15 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.05 (br, 1H); LRMS 377(M-1)

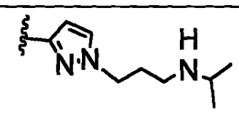
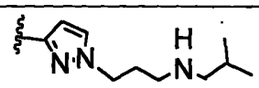
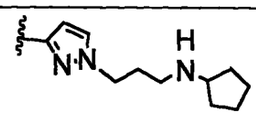
1160

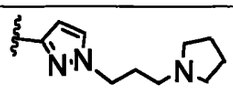
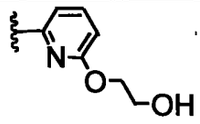
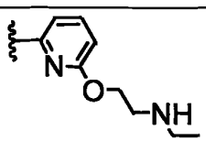
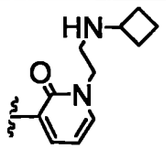
88	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-imidazol-1-il-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.2-2.7 (m, 8H), 4.05 (t, 4H), 6.8 (d, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.6 (d, 1H), 9.7 (br, 1H); LR-MS 402(M+1)
89	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-propilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 0.9 (t, 3H), 1.50 (t, 2H), 1.90-2.30(m, 6H), 2.40-2.70(m, 6H), 4.05(t, 2H), 6.70(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.55(m, 2H), 8.60(d, 2H), 9.80(bs, 1H), 13.6(bs, 1H).

1160

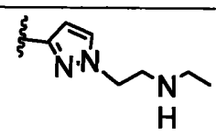
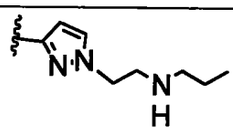
90	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico {1-[3-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 0.5 (d, 2H), 1.45 (d, 2H), 0.95 (m, 1H), 2.0-2.8 (m, 12H), 4.05 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 9.4 (br, 1H); LR-MS 405(M+1)
91	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metil-isotiazol-5-il)-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 2.30(t, 2H), 2,40(s, 3H), 2.60(t, 2H), 2.80(t, 2H), 6.62(s, 1H), 7.20(m, 1H), 7.60-7.70(m, 2H), 8.55(dd, 1H), 10.7(bs, 1H).
92	3,4,5,6-Tetrahidro-10-aza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-etillamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 404.4 [M-1]

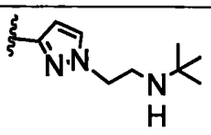
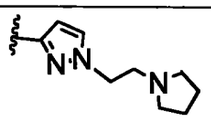
93	3,4,5,6-Tetrahidro-10-aza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-propilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 418.3 [M-1]
94	3,4,5,6-Tetrahidro-10-aza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-ciclobutilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 430.4 [M-1]
95	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-hidroxi-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 377.3 [M-1]
96	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 2.20(t, 2H), 2,5-2.80(m, 6H), 6.80(s, 1H), 7.15(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.6(m, 2H), 8.55(m, 1H), 9.70(bs, 1H), 13.7(bs, 1H)

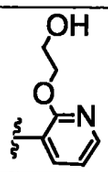
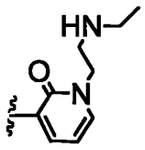
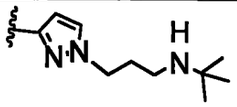
97	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-isopropilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 392 se encontró [M-1] 391
98	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-isobutilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 0.9 (d, 6H), 1.75 (M, 1H), 2.0-2.4 (M, 6H), 2.4-2.7 (m, 6H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55-7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (br, 1H); LRMS calculó 406 se encontró [M+1] 407
2	3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-ciclopentilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 418 se encontró [M+1] 419

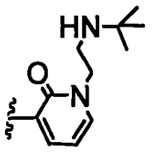
99	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 404 se encontró [M+1] 405
100	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 363.2 [M-1]
101	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-etilamino-etoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 390.2 [M-1]
102	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-ciclobutilamino-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 416.3 [M-1]

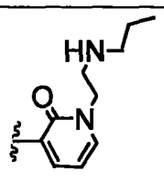
1165

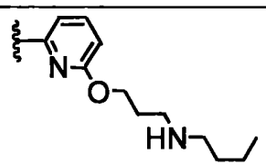
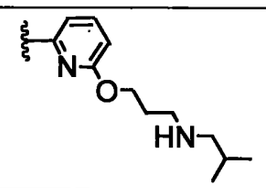
103	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-etilamino-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.10 (t, 3H), 2.30(t, 2H), 2.50-2.80(m, 6H), 3.05(t, 2H), 4.05(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.3(m, 2H), 8.60(d, 2H), 9.15(bs, 1H), 13.7(bs, 1H).
104	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-propilamino-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 0.9 (t, 3H), 1.50 (t, 2H), 2.20(t, 2H), 2.50-2.80(m, 6H), 3.05(t, 2H), 4.05(t, 2H), 6.80(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.60(d, 1H), 9.90(bs, 1H), 13.7(bs, 1H).

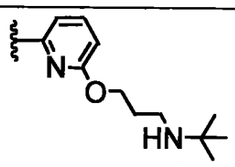
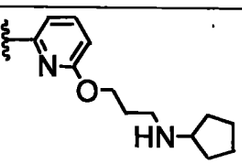
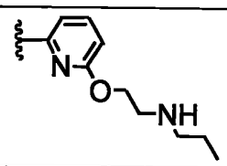
105	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-ter-butilamino-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.05(s, 9H), 2.25(t, 2H), 2.50-2.70(m, 6H), 3.05(t, 2H), 4.10(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.60(d, 1H), 9.50(bs, 1H), 13.7(bs, 1H).
106	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.75(m, 4H), 2.25(t, 2H), 2.50-2.70(m, 6H), 2.95(t, 2H), 4.20(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.60(d, 1H), 9.90(bs, 1H), 13.65(bs, 1H).

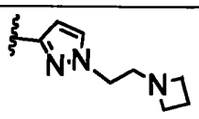
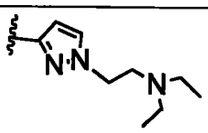
3	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 364.4 se encontró [M-1] 363.0
107	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-etilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 391.5 se encontró [M-1] 390.2
108	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-ter-butilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.05(s, 9H), 2.25(t, 2H), 2.50-2.70(m, 6H), 3.05(t, 2H), 4.10(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.60(d, 1H), 9.50(bs, 1H), 13.7(bs, 1H).

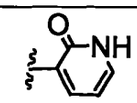
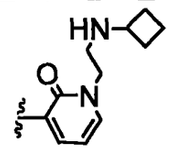
109	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-ter-butilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 1.39 (s, 9H); 2.22 (m, 2H); 2.59 (t, 2H); 2.67 (t, 2H); 3.42 (t, 2H); 4.50 (t, 2H); 6.11 (t, 1H); 7.12 (m, 2H); 7.58 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.36 (d, 1H); 8.80 (dd, 1H); 9.42 (br s, 1H)

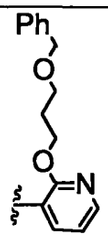
110	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-oxo-1-(2-propilamino-etil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 0.91 (t, 3H); 1.58 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 2.60 (m, 6H); 3.10 (t, 2H); 4.20 (t, 2H); 6.18 (t, 1H); 7.00 (dd, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.58 (m, 2H); 8.59 (d, 1H); 8.82 (d, 1H); 9.20 (br s, 1H); 13.28 (br s, 1H); LRMS calculó 405.5 se encontró [M-1] 404.3

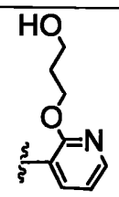
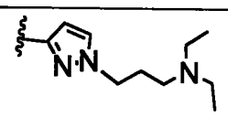
111	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-butilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 0.85(t,3H), 1.3 (t,2H),1.47 (t,2H),1.9 (t,2H),2.2 (t, 2H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.0-3.5(m, 2H), 4.36(s, 2H), 6.4(d, 1H), 7.26(t, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6(t, 1H), 7.8(d, 1H), 8.6(d, 1H); LRMS: m/z 432.5 [M-1]
112	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-isobutilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 432.4 [M-1]

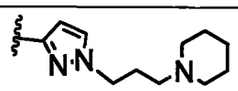
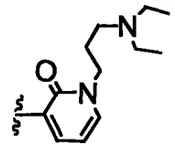
113	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-ter-butilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 432.4 [M-1]
114	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-ciclopentilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 444.3 [M-1]
115	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS:m/z 405.0[M-1]

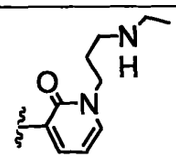
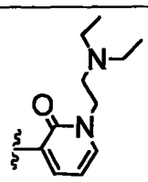
116	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-acetidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 2.0(t, 2H), 2.25(m, 2H), 2.6(tt, 4H), 2.9(t, 2H), 3.2(t, 4H), 4.05(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.3(m, 2H), 8.60(d, 2H), 9.6(bs, 1H), 13.6(bs, 1H).
117	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-dietilamino-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.0 (t, 6H), 2.20(t, 2H), 2.50-2.80(m, 6H), 2.9(t, 2H), 4.1(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.3(m, 2H), 8.60(d, 2H), 9.6(bs, 1H), 13.6(bs, 1H).

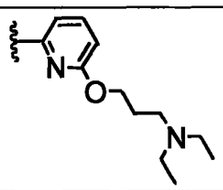
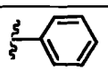
118	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 2.13 (m, 2H); 2.46 (m, 4H); 6.18 (t, 1H); 6.84 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H0; 8.49 (dd, 1H); 8.60 (dd, 1H)
119	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-ciclobutilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 417.5 se encontró [M-1] 416.3

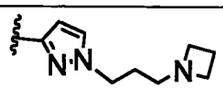
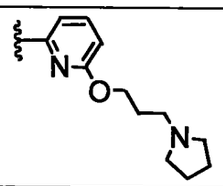
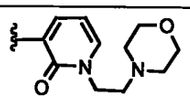
120	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(3-benciloxi-propoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 2.12 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 2.63 (m, 4H); 3.58 (t, 2H); 4.24 (s, 2H); 4.62 (t, 2H); 6.84 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.31 (m, 5H); 7.59 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.58 (dd, 1H); 8.63 (dd, 1H); 9.84 (br s, 1H); LRMS calculó 468.6 se encontró [M-1] 467.4

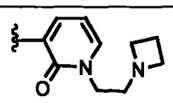
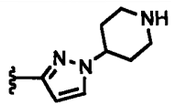
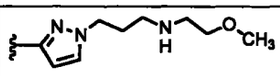
121	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(3-hidroxi-propoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (DMSO-d6) 1.85 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 2.57 (m, 4H); 3.45 (m, 2H); 4.48 (m, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.51 (m, 2H); 11.60 (br s, 1H); 12.42 (br s, 1H)
122	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-dietilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 1.05(t, 6H), 2.05(t, 2H), 2.25(t, 2H), 2.40-2.80(m, 8H), 4.10(t, 2H), 6.75(d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.60(d, 1H), 9.30(bs, 1H), 13.55(bs, 1H).

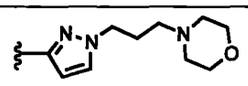
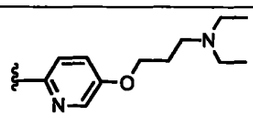
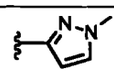
123	3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.45 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 2.0-2.7(m, 14H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.2 (br, 1H); LRMS 417(M-1)
124	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-dietilamino-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 433.6 se encontró [M+1] 434.1

125	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-etilamino-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 1.13 (t, 3H); 2.00, m, 2H); 2.24 (m, 2H); 2.62 (M, 6H); 4.13 (t, 2H); 6.20 (t, 1H); 6.97 (dd, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 8.90 (d, 1H); 13.26 (br s, 1H)
126	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-dietilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		1H NMR (CDCl3) 1.00 (t, 6H); 2.18 (m, 2H); 2.57 (m, 8H); 2.79 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 6.17 (t, 1H); 6.97 (d, 1H0; 7.08 (m, 1H); 7.57 (m, 2H); 8.62 (d, 1H); 8.87 (d, 1H0; 9.73 (br s, 1H0; 13.30 (br s, 1H0;

127	3,4,5,6-Tetrahidro-10-aza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-dietilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS: m/z 432.4 [M-1]
128	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico fenilamida	H	H	H	H	H	2		1H NMR(CDCl3): 2.3(t, 2H), 2.6(m, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.0-7.2(m, 2H), 7.30(t, 2H), 7.60-7.8(m, 4H), 8.60(d, 1H), 8.8(bs, 1H), 13.9(bs, 1H); LCMS se encontró (M+H) 304

129	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-acetidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.8-2.7 (m, 14H), 3.05(m, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.1-7.8 (m, 4H), 8.6 (M, 1H), 9.8 (br, 1H); LRMS se encontró [M+1] 391
130	3,4,5,6-Tetrahidro-10-aza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 431.5 se encontró [M-1] 430.4
132	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-morfolin-4-il-ethl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 433.5 se encontró [M+1] 434.5

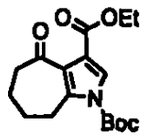
133	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [1-(2-acetidin-1-il-etil)-2-oxo-1 ,2-dihidro-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		LRMS calculó 403.4 se encontró [M+1] 404.4
134	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (1-piperidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	H	2		MS m/z [M-1] 375
135	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico {1-[3-(2-metoxi-etilamino)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.0-2.2 (m, 4H), 2.5-2.8 (m, 8H), 3.35 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.0 (br, 1H)

136	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.0-2.3 (m, 6H), 2.4 (m, 4H), 2.5-2.7 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 10.5 (br, 1H)
137	3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico [5-(3-dietilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	H	2		
138	8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e] azuleno-1-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	CH_3	H	H	H	2		

1182

Ejemplo 6

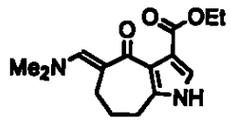
3-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxilico etil éster



Paso 1:

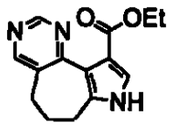
A una solución de 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[*b*]pirrol-3-ácido carboxilico etil éster (4.80 g, 21.7 mmol) y Et_3N (3.93 mL, 28.2 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) a 0 °C se agregó una porción de Boc_2O (5.68 g, 26.0 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción luego se diluyó con una porción acuosa de NH_4Cl medio saturada (70 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó luego con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL). Los lavados acuosos se volvieron a extraer una vez con EtOAc, y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía rápida sobre silica gel. La elución con 4:1 hexanos-acetato de etilo a continuación de 3:1 hexanos-acetato de etilo produjeron 7.00 g (quant) de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]pirrol-1,3-ácido dicarboxilico 1-ter-butil éster 3-etil éster en la foma de un sólido amarillo claro. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3:22 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.60 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz)

1183



Paso 2:

Una mezcla de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[*b*]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (1.13 g, 3.52 mmol) y tris(dimetilamino)metano (1.02 g, 7.04 mmol) se agitó a 60°C dentro de un tubo con cierre hermético durante 4.5 horas. Luego de enfriarse, la pasta aguada delgada se colocó en Et_2O y se filtró. El compuesto sólido se lavó con Et_2O y se secó, produciendo 847 mg (87%) de 5-dimetilaminometileno-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[*b*]pirrol-3-ácido carboxílico etil éster en la forma de un sólido amarillo-naranja claro. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.93 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



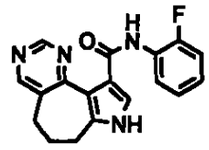
Paso 3:

Una mezcla de 5-dimetilaminometileno-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[*b*]pirrol-3-ácido carboxílico etil éster (840 mg) y acetato de formamidina (956 mg, 9.1 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después de que se haya enfriado, la mezcla de la reacción se diluye con CH_2Cl_2 y

se lava con $NaHCO_3$ acuoso medio saturado (25 mL), H_2O (25 mL), y salmuera (25 mL). Los lavados acuosos se volvieron a extraer una vez con CH_2Cl_2, y los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre silica gel. La elución con 30:1 $CHCl_3$-MeOH seguida por 20:1 $CHCl_3$-MeOH y finalmente 15:1 $CHCl_3$-MeOH produjo 606 mg (77%) de 3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster en la forma de un sólido amarillo claro. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.30 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 7

3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida

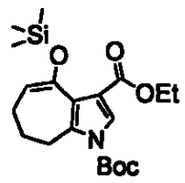


A una solución de 2-fluoroanilina (108 mg, 0.972 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) a 0°C bajo N_2 se agregó lentamente $AlMe_3$ (0.49 mL, 2.0 *M* en tolueno). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó una porción de 3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster (50 mg, 0.194 mmol). La mezcla

resultante se agitó luego por reflujo durante 2 horas. Después que se enfrió, la mezcla de la reacción se diluye cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (~5 mL) y algo de H_2O. La mezcla se agitó fuertemente durante 15 minutos, y luego se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía rápida sobre silica gel. La elución con 40:1 $CHCl_3$-MeOH seguido por 30:1 $CHCl_3$-MeOH y finalmente 20:1 $CHCl_3$-MeOH produjo 45 mg (72%) of 3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida en la forma de un sólido amarillo claro. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 321 [M-1].

Ejemplo 7a

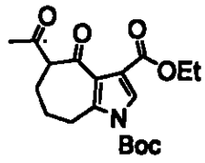
3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácido carboxílico etil éster



Paso 1:

A una mezcla de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (4.6 mmol), ioduro de sodio (9.3 mmol), y trietilamina (13.9 mmol) en 15 ml acetonitrilo se le agregó cloruro de trimetilsililo (9.3 mmol). Después de agitar a

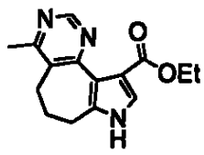
temperatura ambiente durante 2 horas se amortiguó con una solución de 20 ml $NaHCO_3$ saturado y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío produciendo 4-trimetilsilaniloxi-7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster en la forma de un aceite marrón (95%). 1H NMR (CDCl3) 0.15 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.40 (t, 1H), 7.62 (s, 1H).



Paso 2:

Bismuto (III) cloruro (0.1 mmol) y ioduro de sodio (0.3 mmol) se transfirieron a una matrza seca bajo nitrógeno y 5 ml de una mezcla de CH_2Cl_2/éter (9/1) se agregó utilizando una jeringa. Posteriormente se agregó cloruro de acetilo (2.2 mmol) y la suspensión se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 4-trimetilsilaniloxi-7,8-dihidro-6H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (2 mmol) en 5 ml del mismo solvente. Después de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla se amortiguó con una solución de 20 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo varias veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se

evaporaron al vacío produciendo 5-acetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster en la forma de un aceite (86%). LRMS 363.4 se encontró (M+1) 364.2



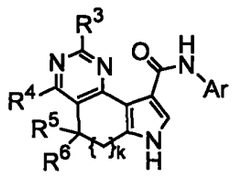
Paso 3:

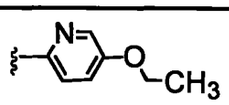
En un tubo con cierre hermético se encontró 5-acetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (1.1 mmol) y acetato de formamidina (5.5 mmol) y 10 ml de EtOH. La mezcla se calentó a 120°C durante 48 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se vertió en CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ (acuoso). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío y el residuo cromatografiado usó el 10% MeOH en CH_2Cl_2 en la forma de una capa móvil para producir 7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico etil éster (36%). LRMS 271.1 se encontró (M+1) 272

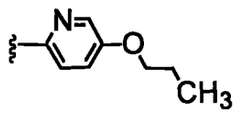
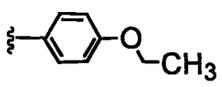
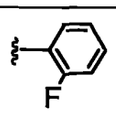
Ejemplo 7b

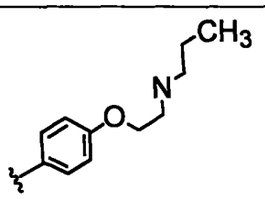
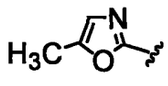
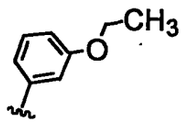
Utilizando los métodos mostrados en el Esquema 4 y aquellos ilustrados en los Ejemplos 6 y 7-7a se sintetizaron los siguientes compuestos que se muestran en la Tabla 3.

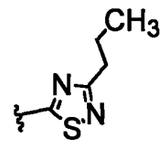
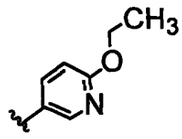
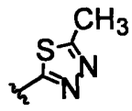
TABLA 3

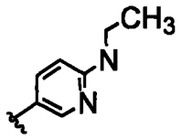
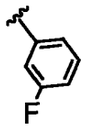
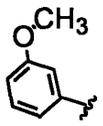
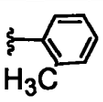


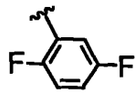
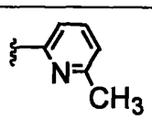
Com. #	Nombre	R^3	R^4	R_5	R^6	k	Ar	Datos del Espectro
4.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de Masa Electrovaporizador: *m/z* 348 [M-1]

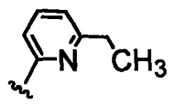
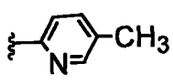
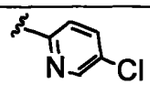
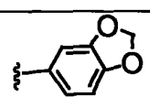
5.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-*n*-propoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 363 se encontró [M+1] 364
6.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa Electrovaporizador: *m/z* 347 [M-1]
7.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		

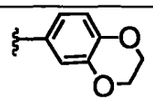
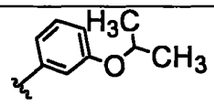
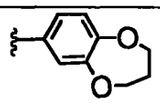
8.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 405 se encontró [M+1] 406
9.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-oxazol-2-il)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 336
10.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 349

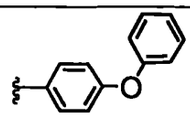
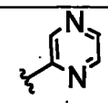
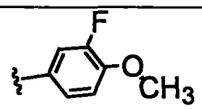
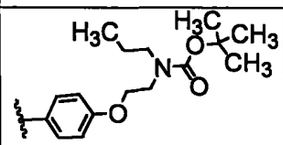
11.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H). 355
12.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-etoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		LRMS 349.39 se encontró (M+1) 350.3
13.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]thiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 325 [M-1]

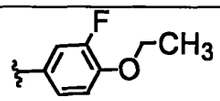
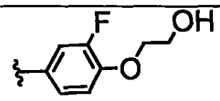
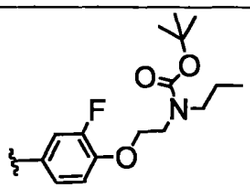
14.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-etilamino-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 348 se encontró [M+1] 349
15.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 6.8 (ap s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 13.0 (s, 1H); LRMS calculado 322 se encontró [M+1] 323
16.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.6 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 12.9 (s, 1H)
17.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (app t, 4H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.0

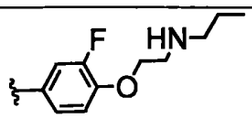
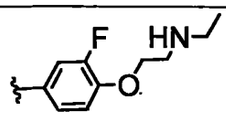
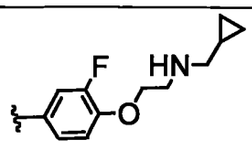
	carboxílico o-tolil-amida							(s, 1H), 10.5 (br s, 1H), 12.2 (s, 1H); LRMS calculado 318 se encontró [M+1] 319
18.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 13.4 (s, 1H); Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 339 [M-1
19.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-3-ilamida	H	H	H	H	2		[CDCl3 + CD3OD] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)
20.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.6 (br s, 1H)

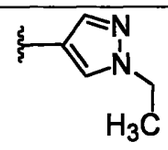
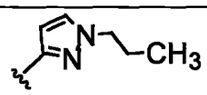
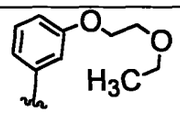
21.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-etil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 1.3 (t, 3H), 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 6.8 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)
22.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.2 (s, 3H), 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)
23.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7 (br s, 1H)
24.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico benzo[1,3]dioxol-	H	H	H	H	2		[CDCl3 + CD3OD] 2.3 (quint, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)

	5-ilamida							
25.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 363 [M+1]
26.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-isopropoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 363
27.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-amida	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 377

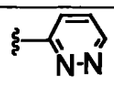
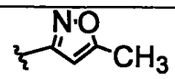
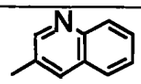
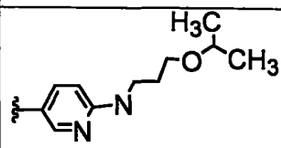
28.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-fenoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		LRMS *m/z* 397
29.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 306 se encontró [M+1] 307; 1H NMR DMSO-d6, 2.14 (m, 2H), 2.62(m, 2H), 2.80(m, 2H), 7.64(s, 1H), 8.30(1H, d), 8.38(m, 1H), 8.66(s, 1H), 9.04(s, 1H), 9.48(s, 1H), 11.94(bs, 1H), 13.57(s, 1H)
30.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 351 [M-1]
31.	Propil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-Carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-							LRMS calculado 505 se encontró [M+1] 506

	ácido carbamico ter-butil éster							
32.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-etoxi-3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		LRMS 366.39 se encontró (M+1) 367.3
33.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 382 se encontró [M+1]
34.	Propil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-fenoxi}-ethil)-ácido carbamico ter-butil éster	H	H	H	H	2		LRMS calculado 505 se encontró [M+1] 506

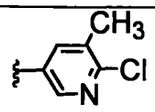
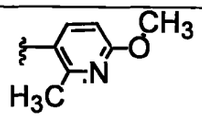
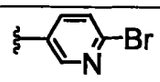
35.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 423 se encontró [M-1] 422
36.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-etilamino-etoxi)-3-fluoro-fenil]-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 409 se encontró [M+1] 410
37.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico {4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etoxi]-3-fluoro-fenil}-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 435 se encontró [M+1] 436

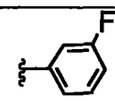
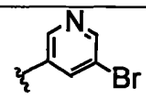
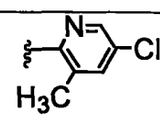
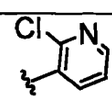
38.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-etil-1H-pirazol-4-il)-amida	H	H	H	H	2		^{1}HNMR (DMSO) 1.33 (t, 3H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (S, 1H), 11.8 (brs, 1H), 12.7 (brs, 1H) se encontró LCMS (M+H) 323
39.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-propil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 337
40.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [3-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 1.21-1.25 (m, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.78-3.80 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 2H), 6.66-6.69 (m, 1H), 7.21-7.2 (m., 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.56 (brs, 1H), 9.16 (brs, 1H), 12.9 (s, 1H) se encontró LCMS (M+H) 393

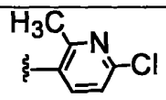
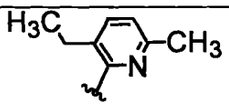
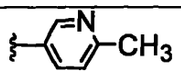
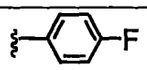
1200

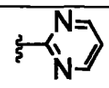
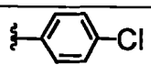
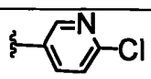
41.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridazin-3-ilamida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 306 se encontró [M+1] 307
42.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 310
43.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico quinolin-3-ilamida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 356.2
44.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 421.3

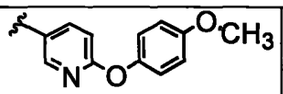
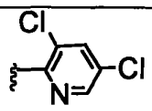
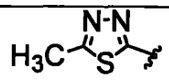
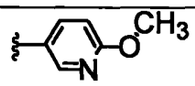
1200

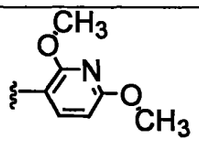
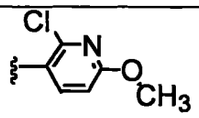
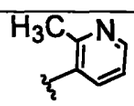
	amida							
45.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 354.1
46.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 350.2
47.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-bromo-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 384.1

48.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 322 se encontró [M+1] 323
49.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 384.1
50.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 354.1
51.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-cloro-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 340.1

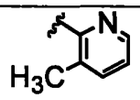
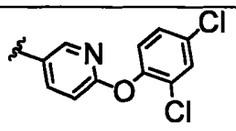
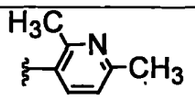
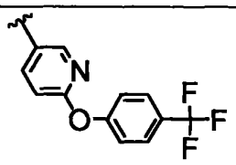
52.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-cloro-2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 354.1
53.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-etil-6-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 348.2
54.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 320.2
55.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 323.2

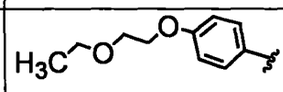
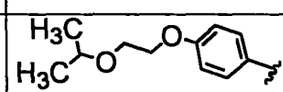
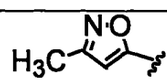
	amida							
56.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 307.2
57.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 339.1
58.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 340.1

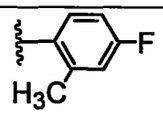
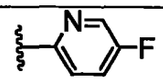
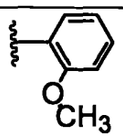
59.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 428.2
60.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3,5-dicloro-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 374.1
61.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 327.1
62.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 336.2

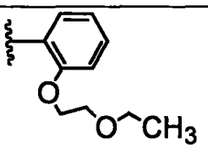
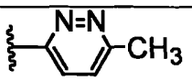
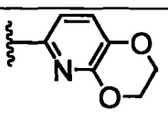
	il)-amida							
63.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 366.2
64.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		LRMS calculado 369 se encontró [M+1] 370
65.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 320.2

1206

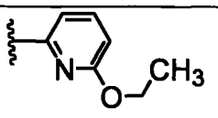
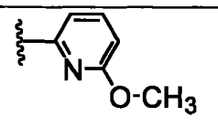
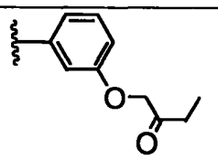
66.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 320 [M+1]
67.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(2,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 466.2
68.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,6-dimetil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 334.2
69.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(4-trifluorometil-	H	H	H	H	2		Se encontró MS [M+H] 466.2

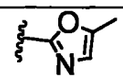
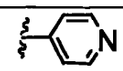
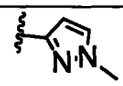
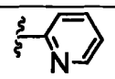
	fenoxi)-piridin-3-il]-amida							
70.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 1.09-1.13 (m, 3H), 2.15 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 4.01-4.04 (m, 2H), 6.66-6.69 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 8.56-8.57 (brs, 1H), 11.7 (brs, 1H), 12.1 (s, 1H) se encontró LCMS (M+H) 393
71.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 1.08-1.09 (m, 6H), 2.15 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.58 - 3.61 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.16 (brs, 1H), 12.1 (s, 1H) se encontró LCMS (M+H) 407
72.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 310

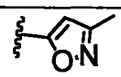
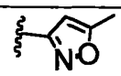
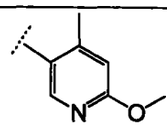
	metil-isoxazol-5-il)-amida							
73.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 335 [M-1]
74.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida	H	H	H	H	2		Espectro de masa de electrorociador: *m/z* 324 [M+1]
75.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	H	2		LRMS 334.38 se encontró (M+1) 335.2

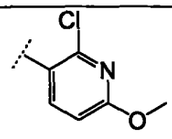
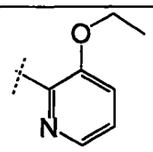
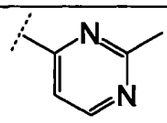
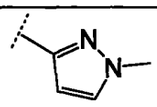
76.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [2-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		LRMS 392.46 se encontró (M+1) 393.0
77.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico 6-metil-piridazin-3-ilamida	H	H	H	H	2		LRMS 320.35 se encontró (M+1) 321.0
78.	3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 363

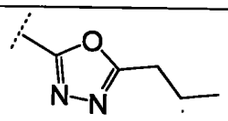
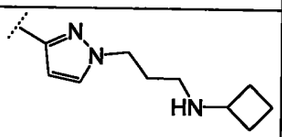
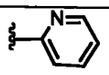
1210

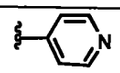
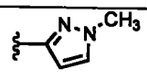
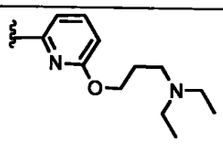
79.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LCMS (M+H) 350
80.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LCMS (M+H) 336
81.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [3-(2-oxo-butoxi)-fenil]-amida	H	H	H	H	2		se encontró LCMS (M+H) 391

82.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-oxazol-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LCMS (M+H) 310
83.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	CH_3	H	H	2		LRMS 305 se encontró (M+1) 306
84.	7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	CH_3	H	H	2		LRMS 322 se encontró (M+1) 323
85.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-2-ilamida	H	CH_3	H	H	2		LRMS 305 se encontró (M+1) 306

86.	7-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida	H	CH_3	H	H	2		LRMS 323 se encontró (M+1) 324
87.	7-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	H	CH_3	H	H	2		LRMS 323 se encontró (M+1) 324
88.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 2.05-2.25 (m, 5H), 2.6 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.6(s, 1H), 9.0(s, 1H), 11.35 (s, 1H), 11.8 (bs, 1H)

89.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-amida	H	H	H	H	2		1HNMR (DMSO) 2.1-2.2 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.65(s, 1H), 9.05(s, 1H), 11.9 (bs, 1H), 12.4 (bs, 1H)
90.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-etoxi-piridin-2-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LRMS 349 (M-1) 348
91.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (2-metil-pirimidin-4-il)-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LRMS 320 (M-1) 319
92.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido	H	H	H	H	2		Se encontró LRMS 308 (M-1) 307

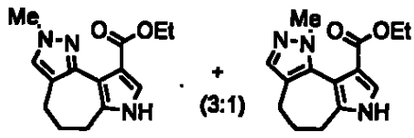
	carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida							
93.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida	H	H	H	H	2		[CDCl3+CD3OD] 1.0 (t, 3H), 1.8 (qt, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 6H), 7.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), Se encontró LRMS 388 (M-1) 337
94.	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [1-(3-ciclobutilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LRMS 405 (M+1) 406
95	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico	H	H	H	H	2		[CDCl3] 2.15-2.23 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.32 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H0, 9.23 (s, 1H),

	carboxílico piridin-2-ilamida							10.73 (s, 1H)
96	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridin-4-ilamida	H	H	H	H	2		[DMSO-d6] 2.05-2.20 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 11.88 (s, 1H)
97	7-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	H	Me	H	H	2		Se encontró LRMS 322.4 (M-1) 321.3
98	3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico [6-(3-dietilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida	H	H	H	H	2		Se encontró LCMS (M+H) 435

Ejemplo 8

217

1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácido carboxílico etil éster y 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácido carboxílico etil éster



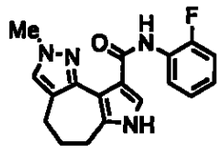
Una mezcla de etil 5-dimetilaminometileno-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[*b*]pirrol-3-ácido carboxílico etil éster (100 mg, 0.362 mmol) y metilhidrazina (83 mg, 1.81 mmol) en EtOH (2 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso medio saturado (10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). El extracto CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía rápida sobre silica gel. La elución con 3:1 EtOAc-hexanos (+ 0.5% Et_3N) seguido por acetato de etilo al 100% (+ 0.5% Et_3N) se separó en dos regioisómeros. Primeras fracciones: 23 mg (25%) de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster; espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 260 [M+1]; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.32 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Ultimas fracciones: 69 mg (74%) de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-

1218

1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster; espectro de masa de electrovaporizador: *m/z* 260 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.42 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 9

2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida

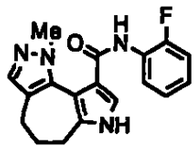


A una solución de 2-fluoroanilina (103 mg, 0.926 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) a 0 °C bajo N_2 se le agregó lentamente $AlMe_3$ (0.46 mL, 2.0 *M* en tolueno). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó una porción de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster (60 mg, 0.231 mmol). La mezcla resultante se agitó luego por reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (~5 mL) y algo de H_2O. La mezcla se agitó fuertemente durante 30 minutos y luego se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (conteniendo algo (~5%) MeOH). Los extractos combinados se secaron sobre

K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre silica gel. La elución con 40:1 $CHCl_3$-MeOH seguida por 30:1 $CHCl_3$-MeOH y finalmente 20:1 $CHCl_3$-MeOH produjo, después de la concentración de las fracciones que contenían el producto puro, un residuo, el cual luego se granuló con Et_2O. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con Et_2O y se secó, produciendo 45 mg (60%) de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida en la forma de un sólido blancuzco. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 325 [M+1].

Ejemplo 10

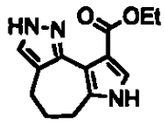
1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno -9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida



El compuesto del título se preparó de acuerdo al Ejemplo 9 usando 2-fluoroanilina y 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 325 [M+1].

Ejemplo 11

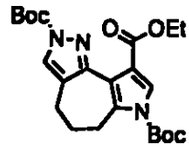
4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster



El compuesto del título se preparó en forma analógica al Ejemplo 8 usando 5-dimetilaminometileno-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[*b*]pirrol-3-ácido carboxílico etil éster y acetato de hidrazina. La mezcla del producto crudo se llevó a cabo en el próximo paso sin purificación. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 246 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ >13.0 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 12

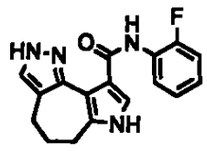
Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida



Paso 1:

5,6-dihidro-4*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-2,7,9-ácido tricarboxílico 2,7-di-ter-butil éster 9-etil éster se preparó a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 8, usando 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-

ácido carboxílico etil éster, 2.3 equivalente a Boc_2O, y 2.5 eq de Et_3N. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 446 [M+1]; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



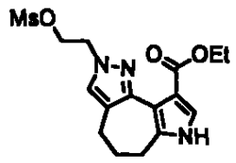
Paso 2:

A una solución de 2-fluoroanilina (202 mg, 1.82 mmol) en CH_2Cl_2 (4.0 mL) a 0°C bajo N_2 se le agregó lentamente $AlMe_3$ (0.91 mL, 2.0 *M* en tolueno). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó una porción de 5,6-dihidro-4*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-2,7,9-ácido tricarboxílico 2,7-di-ter-butil éster 9-etil éster (162 mg, 0.364 mmol). La mezcla resultante se agitó luego por reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (~5 mL) y algo de H_2O. La mezcla se agitó fuertemente durante 30 minutos y luego se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (conteniendo algo de (~5%) MeOH). Los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre silica gel, produciendo 102 mg (68%) de un producto de amida conteniendo solamente un grupo Boc. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.52 (td, J

= 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.62 (s, 9H). Luego este producto se disolvió en 4 mL de EtOH y 1 mL de HCl acuoso concentrado. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a 90°C durante 3 horas. La mezcla de la reacción luego se concentró bajo un flujo de N_2 para producir un solido, el cual luego se suspendió en H_2O y se filtró. El sólido se lavó minuciosamente con H_2O y Et_2O para producir, después de secarse, 34 mg (44%) de 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida en la foma de un sólido amarillo claro/blancuzco. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 311 [M+1].

Ejemplo 12a

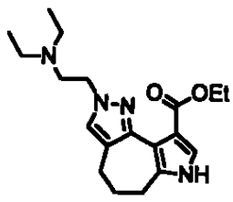
2-(2-dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico [1,3,4]thiadiazol-2-ilamida



Paso 1:

Una solución de 2-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[*e*]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster (866 mg, 2.99 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a 0°C bajo N_2 se trató con piridina (0.73 mL, 8.98 mmol) posteriormente cloruro de metanosulfonil (0.28 mL, 3.59 mmol). La mezcla de la

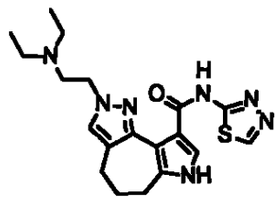
reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío. El crudo 2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster se usó sen purificación posterior. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 366 [M-1].



Paso 2:

A una solución de 2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster (158 mg, 0.43 mmol) en CH_3CN se agregó dietilamina en exceso (> 3 eq) y K_2CO_3 en exceso. La mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche a 83°C dentro de un tubo con cierre hermético. La mezcla de la reacción se extrajo luego con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. Luego, se extrae el lavado acuoso dos veces más con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre silica gel, produciendo 107 mg (72%) de 2-(2-dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 343 [M-1]; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ

8.78 (br, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 6H).



Paso 3:

A una mezcla de 2-amino-1,3,4-tiazol (81 mg, 0.798 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C bajo N_2 se agregó 2.0 *M* trimetilaluminio en tolueno (0.4 mL, 0.798 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le agregó una solución de 2-(2-dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster (55 mg, 0.16 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) via cánula, seguido por un enjuague de 0.5 mL. La mezcla de la reacción se agitó luego por reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se amortiguó al agregársele una pequeña cantidad de 2.0 *M* de NaOH acuoso y agua. Se agregó una pequeña cantidad de MeOH, y la mezcla resultante se agitó fuertemnete durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita, lavándola con CH_2Cl_2 que contenga algo de (~5%) MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de un preparado de capa

delgada. Dos productos desarrollados usando 20:1 $CHCl_3$-MeOH (+ 1% trietilamina) produjo 53 mg (83%) de 2-(2-dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [1,3,4]thiadiazol-2-ilamida en la forma de un sólido blancuzco. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 398 [M-1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.97 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 6H). El sólido se disolvió en 3-4 mL de EtOH y se trató con ~3 equivalente a 1.0 *M* HCl en Et_2O. La solución se agitó durante 10 minutos y luego se concentró para retirar la mayoría de los EtOH. Se agregó metil *ter*-butil éter, y el precipitado resultante se granuló y filtró. El sólido se lavó con Et_2O y se secó bajo un flujo de N_2 para obtener 54 mg (77%) de la sal de clorhidrato de 2-(2-dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [1,3,4]thiadiazol-2-ilamida. Espectro de masa del electrovaporizador: *m/z* 398 [M-1]; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 11.32 (br, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

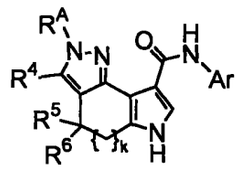
1226

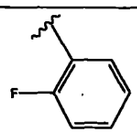
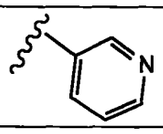
Ejemplo 12b

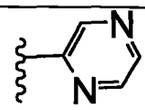
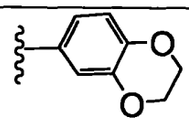
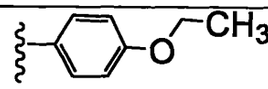
Usando el método mostrado en el Esquema 6 y otros métodos ilustrados en los Ejemplos 8-12 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 4.

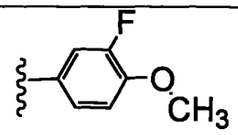
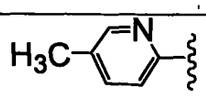
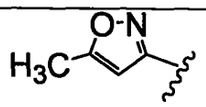
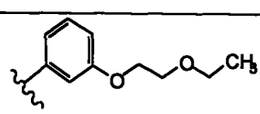
5

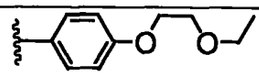
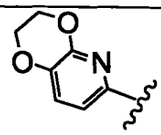
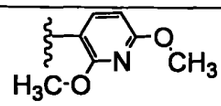
TABLA4

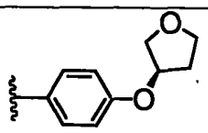
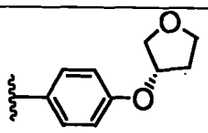
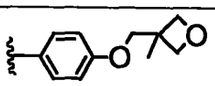


Com #	Nombre	R^A	R^4	R^5	R^6	k	Ar	Datos del Espectro
1	2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 325
2	2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 308

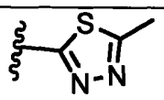
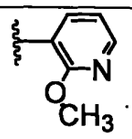
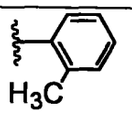
	ácido carboxílico piridina-3-ilamida							
3	2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 309
4	2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 365
5	2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 349

6	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 353
7	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (5-metil-piridina-2-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 320
8	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 310
9	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 395

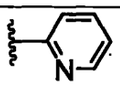
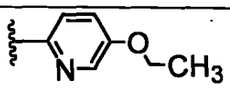
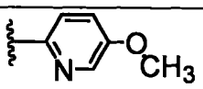
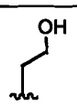
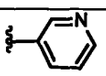
	[3-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida							
10	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 395
11	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 366
12	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2,6-dimetoxi-piridina-3-il)-	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 368

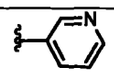
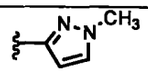
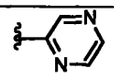
	amida							
13	(R)-2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 393
14	(S)-2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 393
15	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(3-metil-oxetan-	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 409

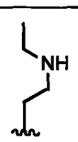
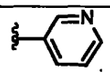
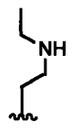
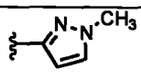
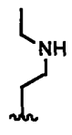
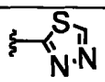
1231

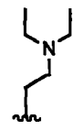
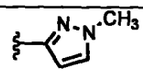
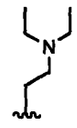
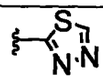
	3-ilmetoxi)-fenil]-amida							
16	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 329
17	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2-metoxi-piridina-3-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 338
18	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico o-tolilamida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 321

1232

19	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico piridina-2-ilamida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 308
20	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azul eno-9-ácido carboxílico (5-etoxi-piridina-2-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 352
21	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico (5-metoxi-piridina-2-il)-amida	CH_3	H	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 338
22	2-(2-Hidroxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico pi ridin-3-ilamida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 336

23	2-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico piridina-3-ila-mida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 320
24	2,3-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azul eno-9-ácido carboxílico (1-metil -1H-pirazol-3-il)-amida	CH_3	CH_3	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 323.3
25	2,3-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico pirazin-2 -ilamida	CH_3	CH_3	H	H	2		MS *m/z* [M+1] 321.3

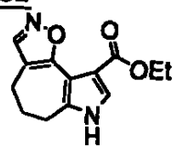
26	2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico piridina-3-ilamida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 363
27	2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 366
28	2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 370

29	2-(2-Dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 394
30	2-(2-Dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azul eno-9-ácido carboxílico[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida		H	H	H	2		MS *m/z* [M-1] 398

1237

Ejemplo 13

4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster

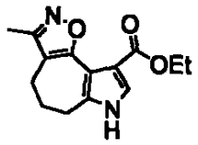


En un tubo con cierre hermético 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (2.6 mmol) y tris(dimetilamino)metano (5.2 mmol) se combinaron y calentaron a 60°C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente el material volatil se retiró al vacio. Se añadió al residuo clorhidrato de hidroxilamina (7.8 mmol) y 7 ml EtOH. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ (acuoso). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió usando MeOH al 10% en CH_2Cl_2 en la forma de una fase móvil para producir 4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster en la foma de un sólido blanco (76%). ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.19 (t, 3H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 4.38 (q, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

1238

Ejemplo 14

3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno -9-ácido carboxílico etil éster



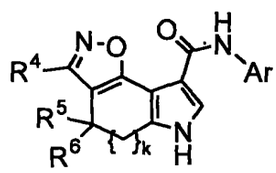
En un tubo con cierre hermético se concentraron 5-acetil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (1.1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2.2 mmol) y 10 ml EtOH. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ (aq). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía usando MeOH al 10% en CH_2Cl_2 en forma de fase móvil para producir 3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico etil éster en la forma de un sólido blanco (76%). ^1H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) 1.3 (t, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.15 (s, 1H).

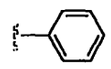
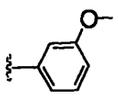
Ejemplo 14a

Usando el método mostrado en el Esquema 7 y otros métodos ilustrados en los Ejemplos 13-14 se prepararon los compuestos que se muestran en la Tabla 5.

1239

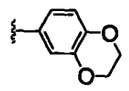
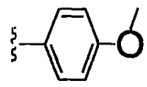
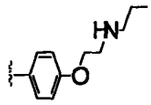
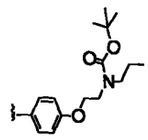
TABLA 5



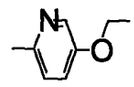
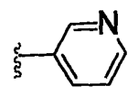
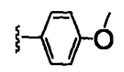
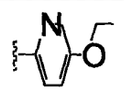
Com#	Nombre	R4	R5	R6	k	Ar	Datos del Espectro
1	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico fenil-amida	H	H	H	2		LRMS calculado 293.32 se encontró (M+1) 294
2	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	2		LRMS calculado 323.3 se encontró (M+1) 324

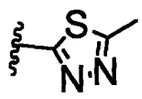
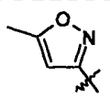
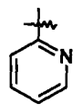
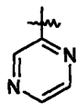
1239

1240

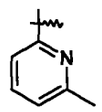
3	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida	H	H	H	2		LRMS calculado 351.3 se encontró (M+1) 352.3
4	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	H	H	H	2		LRMS calculado 323.3 se encontró (M-1) 322
5	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	H	H	H	2		LRMS calculado 394.4 se encontró (M+1) 395
6	Propil-(2-{4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]-azul-ene-9-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-ácido carbámico ter-butil éster	H	H	H	2		LRMS calculado 494.59 se encontró (M-1) 493.3

1240

7	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (5-etoxi-piridina-2-il)amida	H	H	H	2		LRMS calculado 338.36 se encontró (M+1) 339
8	4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico piridina-3-ilamida	H	H	H	2		LRMS calculado 294.3 se encontró (M+1) 295.3
9	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 337.4 se encontró (M+1) 338
10	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (5-etoxi-piridina-2-il)-amida	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 352.4 se encontró (M+1) 353

11	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico 2-(5-metil-[1,3,4]thiadiazol-2-il)-amida	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 329.4 se encontró (M+1) 330
12	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida	CH3	H	H	2		LRMS calculado 312.3 se encontró (M+1) 313
13	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico piridina-2-ilamida	CH3	H	H	2		LRMS calculado 308.3 se encontró (M+1) 309
14	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	CH3	H	H	2		LRMS calculado 309.3 se encontró (M+1) 310

1243

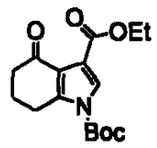
15	3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (6-metil-piridina-2-il)-amida	CH3	H	H	2		LRMS calculado 322.3 se encontró (M+1) 323

1243

1244

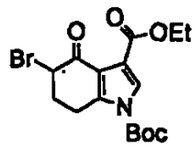
Ejemplo 15

2-metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico etil éster



Paso 1:

A una mezcla de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico etil éster (2.4 mmol) en 10 ml 1,4-dioxano se le agregó di-t-butil dicarbonato (2.9 mmol), seguido por una solución de K_2CO_3 (2.9 mmol) en 5 ml H_2O. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se añadió a la mezcla 50 ml acetato de etilo y 50 ml H_2O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas ogánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacio produciendo 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster, 700mg, en forma de un aceite amarillo oscuro/marrón (95%). ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.38 (t, 3H), 1.62 (s, 9H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 7.70 (s, 1H).



Paso 2:

A la solución de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (33 mmol) en 140 ml THF se agregó por goteo una solución de bromuro de feniltrimetilamonio (33 mmol) en 56 ml THF. Luego de agitar a temperatura ambiente durante un período adicional de hora y media la mezcla se vertió sobre una solucion de 200 ml 5% $NaHCO_3$, y luego se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. El aceite marrón oscuro se sometió a cromatografía usando acetato de etilo 1:hexanos 10 en forma de una fase móvil para producir 5-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster, 5 g, en forma de un sólido blanco (40%). ^1H NMR ($CDCl_3$)1.39 (t, 3H), 1.62 (s, 9H), 2.42-2.51 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.58 (t, 1H), 7.79 (s, 1H).



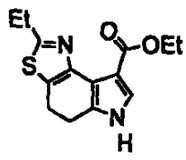
Paso 3:

A una solución de 5-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol 1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (0.78 mmol) en 10 ml CH_3OH se agregó tioacetamida (1.55 mmol). Luego de agitar bajo reflujo durante 16 horas el solvente se retiró al vacío. El aceite marrón se sometió a cromatografía usando EtOAC 1:hexane 1, seguido por 5% MeOH en CH_2Cl_2 en forma de fases móviles para producir 2-metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-

e]indole-8-ácido carboxílico etil éster en la forma de un sólido blanco (34%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.27 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78(t, 2H), 2.96 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 7.21 (s, 1H), 11.44 (s, 1H).

Ejemplo 16

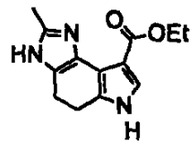
2-Etil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico etil éster



El compuesto del título se preparó por reacción de 5-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol 1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster con tiopropionamida esencialmente de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, Paso 3. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.33-1.42 (m, 6H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 2.37 (q, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

Ejemplo 17

2-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-imidazo[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico etil éster

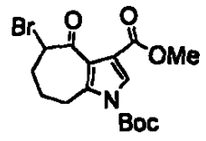


1247

A una solución de 5-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol 1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-etil éster (1.66 mmol) en 15 ml 1,4-dioxano se le agregó clorhidrato de acetamidina (3.32 mmol). Después de agitar bajo reflujo durante 16 horas el solvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió 14 ml $CHCl_3$ y 2 ml MeOH y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró. El líquido madre se concentró y se sometió a cromatografía usando 10% MeOH en CH_2Cl_2 en forma de una fase móvil para producir 2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-imidazo[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico etil éster en la foma de un sólido blanco (30 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) 1.30 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.20 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.43 (s, 1H).

Ejemplo 18

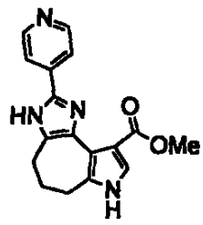
2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-*3H*-1,3,7-triaza-ciclopenta-[e]azuleno-9-ácido carboxílico metil éster



Paso 1:

A una solución de 4-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 3-metil éster 1-ter-butil éster(1.1g, 3.6mmol) en DMSO(20ml) se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin(1.5g, 5.4mmol) en porciones con la ayuda de un baño frío y la mezcla de la reacción se agitó

duante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla de la reacción se extrajo con éter. Las capas de éter combinado se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida(10%EtOAc/Hex para 25% EtOAc/Hex) para producir 915mg de 5-Bromo-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-*4H*-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster en la forma de un aceite color amarillo brillante (66%). ^1H NMR($CDCl_3$) 1.59 (s, 9H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.43-2.58 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.79 (s, 1H)



Paso 2:

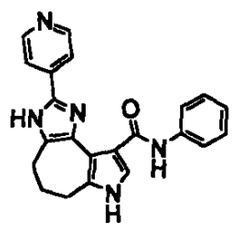
Una mezcla de 5-Bromo-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-*4H*-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-ter-butil éster 3-metil éster(467mg, 1.2mmol), 4-amidinopiridina clorhidrato (953mg, 6.1mmol), y $NaHCO_3$(813mg, 9.7mmol) en dioxano(20ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, se agregó MeOH(5ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo marrón se purificó mediante cromatografía rápida (10% MeOH/ CH_2Cl_2) para producir 197 mg de 2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-*3H*-

1249

1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico metil éster en la forma de un sólido amarillo (53%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 2.06 (quint, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.28 (br s, 1H)8.56 (d, 2H)

Ejemplo 19

2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]-azuleno-9-ácido carboxílico fenil amida



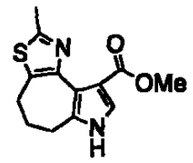
A una solución de Anilina(155 L, 1.7mmol) en CH_2Cl_2(5ml) a temperatura ambiente se añadió Trimetilaluminio (0.85ml de una solución 2M en tolueno, 1.7mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución de 2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico metil éster(51mg, 0.17mmol) en CH_2Cl_2(2ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas y se diluyó con CH_2Cl_2. Se agregó MeOH(5ml) lentamente agitando fuertemente. La mezcla se filtró a travéz de Celita, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía rápida para producir 20mg de 2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahido-3*H*-1,3,7-triaza- ciclopenta[e]azuleno-9-ácido

1250

carboxílico fenil amida en la forma de un sólido amarillo (32%). El LRMS calculado 369.43 se encontró (M+H) 370.07

Ejemplo 20

2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico metil éster



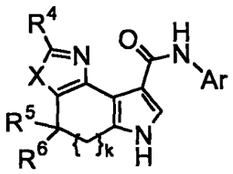
Una mezcla de 5-Bromo-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4-*H*-ciclohepta[b]pirrol-1,3-ácido dicarboxílico 1-*ter*-butil éster 3-metil éster(880mg, 2.27mmol) y tioacetamida (426mg, 4.54mmol) en MeOH(20ml) se sometió a reflujo durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (50% EtOAc/Hex para MeOH/CH_2Cl_2 al 10%) para producir 382mg de 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico metil éster en la forma de una espuma amarilla (64%).

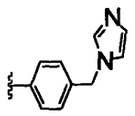
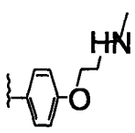
^1H NMR (CD_3OD) 2.18 (quint, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.29 (s, 1H)

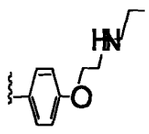
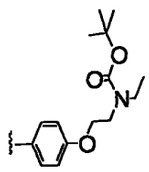
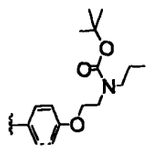
Ejemplo 21

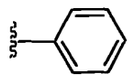
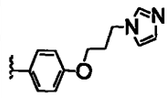
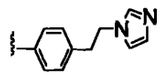
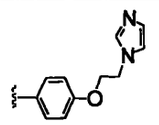
Usando el método mostrado en el Esquema 8 otros métodos ilustrados en los Ejemplos 15-20 se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 6.

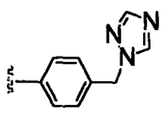
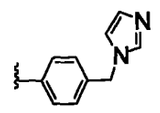
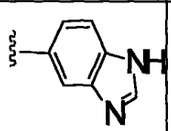
TABLA 6

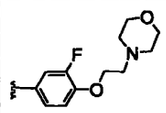
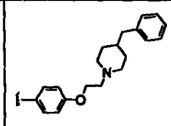
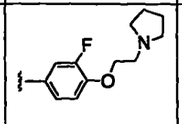
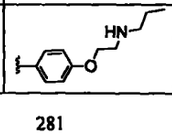


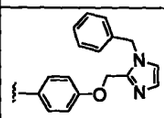
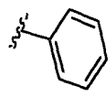
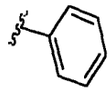
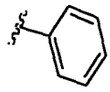
Com#	Nombre	X	R4	R5	R6	k	Ar	Datos del Espectro
1	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-. ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico (4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-amida	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 403.5 se encontró (M+1) 404.1
2	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico [4-(2-etilamino-	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 410.54 se encontró (M+1) 411.3

	etoxi)-fenil]-amida							
3	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 424.57 se encontró (M-1) 423.2
4	Etil-(2-{4-[(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carbonil)-amino]fenoxi}-etil)-ácido carbámico ter-butil éster	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 510.66 se encontró (M-1) 509.4
5	(2-{4-[(2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-propil-ácido carbámico	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 524.68 se encontró (M-1) 523.2

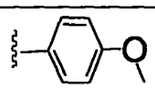
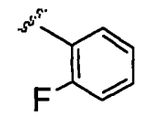
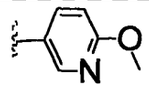
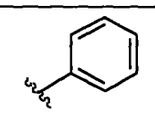
	ter-butil éster							
6	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico fenilamida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 309.39 se encontró (M+1) 310.88
7	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [4-(3-imidazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 433.53 se encontró (M+1) 434.03
8	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 403.51 se encontró (M+1) 404.0
9	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [4-(2-imidazol-1-il-	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 419.51 se encontró (M+1) 420.0

	etoxi)-fenil]-amida							
10	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxilico (4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 390.47 se encontró (M+1) 391.1
11	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxilico (4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 389.48 se encontró (M+1) 390.1
12	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxilico (1H-benzoimidazol-5-il)-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS 349.42 se encontró (M+1) 350.2

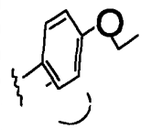
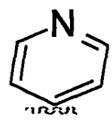
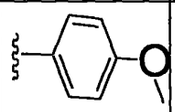
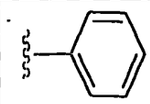
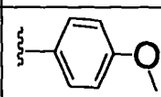
13	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 456.54 se encontró 456.85
14	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico {4-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 526.70 se encontró 527.1
15	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 440.54 se encontró 440.9
16	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 410.54 se encontró (M+1) 411.0

	carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida							
17	2-Metil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico [4-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida	S	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 496.59 se encontró 497.03
18	2-Etil-5,6-dihidro-4H-tiazol[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico fenilamida	S	Et	H	H	1		LRMS calculado 323.42 se encontró 323.93
19	2-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-imidazo[4,5-e]indol-8-ácido carboxílico fenilamida	NH	CH_3	H	H	1		LRMS calculado 292.34 se encontró (M-1) 291.0
20	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico fenilamida	NH	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 306.37 se encontró (M+H)307.30

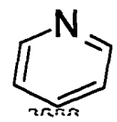
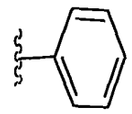
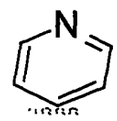
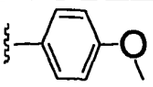
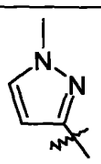
1256

21	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico(4-metoxi-fenil)amida	NH	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 336.39 se encontró (M+H)337.07
22	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azul eno-9-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida	NH	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 324.35 se encontró (M+H)325.40
23	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azul eno-9-ácido carboxílico (6-metoxi-piridina-3-il)-amida	NH	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 337.38 se encontró (M+H)338.07
24	2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e] azuleno-9-ácido carboxílico fenilamida	NH		H	H	2		LRMS calculado 332.41 se encontró (M+H)333.06

1257

25	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	NH	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 350.41 se encontró (M+H) 351.08
26	2-piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e] azuleno-9-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	NH		H	H	2		LRMS calculado 399.39 se encontró (M+H) 400.09
27	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico fenilamida	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 323.42 se encontró (M+H) 324.30
28	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azu-leno-9-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 353.44, se encontró (M+H) 354.02

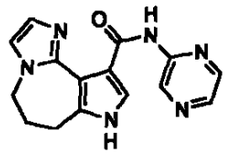
1258

29	2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e] azuleno-9-ácido carboxílico fenilamida	S		H	H	2		LRMS calculado 386.48 se encontró (M+H) 387.03
30	2-Piridina-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e] azuleno-9-ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida	S		H	H	2		LRMS calculado 416.50 se encontró (M+H) 417.03
31	2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida	S	CH_3	H	H	2		LRMS calculado 327 se encontró (M+H) 328

1260

Ejemplo 21a

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida



Paso 1:

Una mezcla de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico propil éster (2.0 g) y NaN_3 (2.0 g) en 50 mL de ácido trifluoroacético se agitó a 60-80°C durante un período de 3 días duante el cual una cantidad adicional de 2.5 g NaN_3 se agregó el primer, segundo y tercer día. Luego que se diluyó con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con $NaHCO_3$, salmuea y se concentró bajo presión reducida. El residuo está sujeto a una cromatografía de silica gel eluyendo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 para obtener 500 mg de 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[3,2-c]azepina-3-ácido carboxílico propil éster en la forma de una espuma.

Paso 2:

Una mezcla del compuesto (500 mg) desde el Paso 1 y P_4S_{10} (2.0 g) en 20 mL de piridina se calentó a 80°C con agitación durante toda la noche. Se enfrió y se evaporó al vacío, luego se diluyó con agua y se agitó. El material insoluble se filtró y el liquido madre se extrajo con CH_2Cl_2/EtOAc (1:4). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para producir 120 mg de 4-tioxo-1,4,5,6,7,8-

hexahidro-pirrol[3,2-c]azepina-3-ácido carboxílico propil éster.

Paso 3:

Una mezcla del compuesto (120 mg) del Paso 2, $Hg(OAc)_2$ (160 mg) y 2,2-dimetoxi-etilamina (0.5 mL) en 5 mL de THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en 15 mL de MeOH y 1 mL de 37% HCl. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante toda la noche. Se enfrió y se evaporó al vacío, luego se diluyó con MeOH y CH_2Cl_2 (2:1). La mezcla se filtró a través de Celita. El líquido madre se concentró a un residuo para lo cual se agregan acetato de etilo, agua y K_2CO_3. La capa orgánica se separó y se concentró a un sólido (57 mg) como 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico propil éster.

Paso 4:

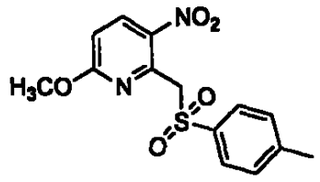
A una solución de aminopirazina en agitación (100 mg) en 5 mL de dicloroetano se añadió una solución de $AlMe_3$ en tolueno (2 M, 0.5 mL) bajo nitrogeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 25 mg del compuesto del Paso 3 por una sola vez. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante toda la noche. Se enfrió y se amortiguó con agua, y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo sujeto a una cromatografía en placa de silica gel eluyendo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 produce 5 mg de 4,5,6,7-

tetrahidro-1,3a,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida.

Ejemplo 21b

Preparación de 2-metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5] naftiridina 9-ácido carboxílico- piridina-2-ilamida

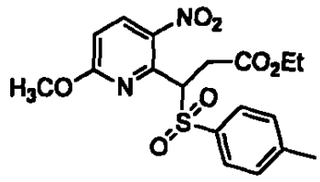
Paso 1:



Una mezcla de 15.4g (0.1 mol) de 6-metoxi-3-nitropiridina y 20.4g (0.1 mol) de 1-clorometano-sulfonil-4-metil-benceno se disolvió en 100 ml de DMF y se enfrió a 5°C. A esta solución se agregó por goteo 100 ml (0.1 mol) de una solución 1M de potasio t-butoxido en THF, manteniendo la temperatura $\leq$ 10°C. La mezcla oscura de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se evaporó para retirar el THF, y para la solución restante se agregó 100 ml de agua. Se formó un precipitado marrón oscuro el cual se recolectó por filtración. Este sólido se tritura con isopropil eter durante 1 hora y se volvió a filtrar para producir 12 gramos de 6-metoxi-3-nitro-2-(tolueno-4-sulfonilmetil)-piridina. NMR ($CDCl_3$) δ8.25 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e=323.1 (p+1), TLC ($CDCI_3$) Rf = 0.45

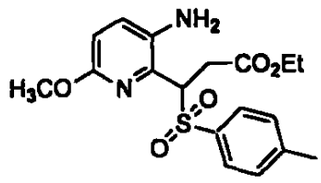
1263

Paso 2:



Una mezcla de 5.0g (15.5 mmol) de 6-metoxi-3-nitro-2-(tolueno-4-sulfonil metil)-piridina y 1.8 ml (16mmol) de etil bromoacetato se disolvió en 20 ml de DMF. A esta solución se añadió 4.4g (32 mmol) de K_2CO_3 y la mezcla de la reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 300 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para producir 7.2 gramos de 6-metoxi-3-nitro-piridina-2-il]-[tolueno-4-sulfonil]-ácido acetico etil éster. NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.30 (m,1H), 4.0 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (t, 3H). Espectro de Masa: m/e = 409.0 (p+1). TLC (7/3: hexanos/acetato de etilo) Rf = 0.5.

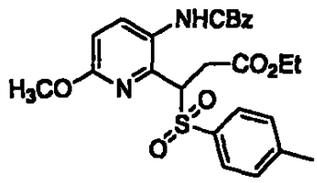
Paso 3:



1264

A una solución de 10.2 gramos (0.0259 mol) en 500 ml de etanol se agregó aproximadamente 1 gramo de Raney Nickel. La mezcla se hidrogenó a 40 psi durante 18 horas. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó para producir 9.45 gramos de [3-amino-6-metoxi-piridina-2-il]-[tolueno-4-sulfonil-ácido acetico etil éster. NMR ($CDCl_3$) δ 7.4-7.8 (m, 5H), 7.10 (m,1H), 6.5 (m,1H), 5.2 (m,1H), 4.0 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 1.1 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e = 365.3 (p+1) TLC (7/3: hexanos/acetato de etilo) Rf-0.4.

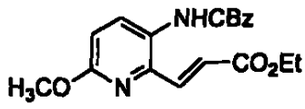
Paso 4:



A una solución de 9.45 g (0.026 m) de [3-amino-6-metoxi-piridina-2-il]-[tolueno-4-sulfonil] ácido acético etil éster se disuelto en 150 ml de cloruro de metileno se agregó 150 ml de bicarbonato de sodio saturado seguido por 5.56 ml (0.038 m) de carbo-benziloxi cloruro. La mezcla de la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La capa de agua se separó de la capa orgánica y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir 15.73 gramos de [3-benziloxicarbonilamino-6-metoxi-piridina-2-il]-[tolueno-4-sulfonil]-ácido acético etil éster en la forma de un sólido amarillo. NMR ($CDCl_3$) δ7.8 (m,1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m,10H),

6.7 (m,1H), 5.2 (m, 3H), 4.0 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.1 (m, 3H). TLC (7/3 hexanos/acetato de etilo) Rf = 0.6.

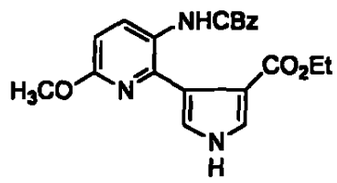
Paso 5:



A una solución enfriada (5°C) de 15.7 g (0.031 mol) de (3-benziloxicarbonilamino-6-metoxi-piridina-2-il)-(tolueno-4-sulfonil)-ácido acético etil éster disuelto en 160 ml de THF, se agregó por goteo 31 ml de una solución 1N de potasio-t-butóxido disuelto en THF. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se amortiguó con 5 ml de agua y se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Las capas de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 375 gramos de silica gel usando 7/3 hexanos/acetato de etilo en la forma de eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para producir 5.57 gramos de 3- [3-benziloxicarbonilamino-6-metoxi-piridina-2-il]-ácido acrílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (m,1H), 6.8 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (q, 2H), 3.9 (s, 3H), 1.3 (t, 3H). Espectro de Masa: m/e = 357 (p + 1).

Paso 6:

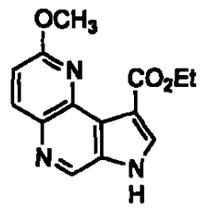
L266



Una solución de 3.96 g (0.02 mol) de tosilmetil isocianuro en 50 ml de THF se enfrió a -70°C. A esta solución se le agregó, por goteo 40.6 ml de potasio bis (trimetilsilil)-amida (0.5M solution en tolueno). Después que se completa la adición la mezcla se agita durante 45 minutos a -70°C. A esta mezcla se le agrega, por goteo, una solución de 5.5 g (0.015 mol) de 3-(3-benziloxicarbonilamino-6-metoxi piridina-2-il)-ácido acético etil éster disuelto en 50 ml de THF. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de la reacción se amorgiguó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 150 g de silica gel usando 50/50 acetato de etilo/hexanos en la foma de eluyente. Las fraccines apropiadas se combinan y se evaporan para producir 3.2 g de 4-(benziloxicarbonilamino-6-metoxi-piridina-2-il)-1H-pirrol-3-ácido carboxílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 9.20 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.10 (t, 3H). TLC (acetato de etilo) Rf = 0.9.

Paso 7:

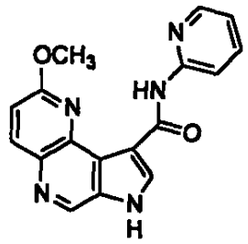
1267



10 ml de alícuota DMF se enfrió hasta 5°C. A esto se añadió 2.26 ml (0.024 mol) de oxicloruro de fósforo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos y se cocinó to 5°C. A esta solución se añadió por goteo una solución de 3.2 g (0.08 mol) de 4-(benziloxicarbonilamino-6-metoxi-piridina-2-il)-1H-pirrol-3-ácido carboxílico etil éster disuelto en 15 ml de DMF. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó duante 3 horas. La mezcla de la reacción se vetió cuidadosamente en 100 ml de bicarbonato de sodio saturado. El pH se ajustó a 8 con K_2CO_3 sólido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 150 g de silica gel usando acetato de etilo seguido por 10/1 cloroformo/metanol en forma de eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron para producir 1.46 gramos de 8-metoxi-3H-pirrol [2,3-c]quinolina-1-ácido carboxílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 9.10 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (s, 1H, 7.2 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.40 (t, 3H). Espectro de Masa: m/e = 260 (p + 1). TLC (acetato de etilo) Rf = 0.3.

1268

Paso 8:



Una solución de 0.56 gramos (6.0 mmol) de 2-amino piridina en 5 ml de cloruro de metileno se enfrió a 5°C. A este compuesto se agregó 2.25 ml (4.5 mmol) de trimetil aluminio (solución 2M en tolueno). Esta mezcla luego se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Esta solucion luego se añadió por goteo a una solución de 0.4 g (1.5 mmol) de 8-metoxi-3H-pirrol[2,3-c]quinolina-1-ácido carboxílico etil éster disuelto en 15 ml de cloruro de metileno. Esta mezcla se calentó a 35°C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a 5°C y se amortiguó con 20 ml de cloruro de sodio saturado. Después de 30 minutos la mezcla de la reacción se filtró. Los sólidos recogidos se agitaron en agua y el pH se ajustó a 1.8 con EN HCl. La mezcla se filtró. El filtrado luego se ajustó al pH = 9.0 con 1N NaOH. Un precipitado sólido de color canelo se recogió, se lavó con acetona y se secó. Este sólido se trituró con 50 ml de 1/1 metanol/cloroformo y se filtró para producir 300 mg de 2-metoxi-7H-pirrol [2,3-c]-[1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico-piridina-2-il amida. NMR ($CDCl_3$)δ 12.3 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.2 (m,

1269

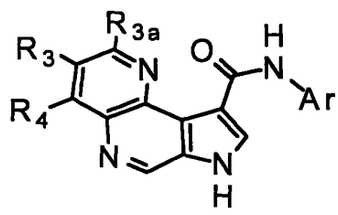
2H), 7.1 (m, 1H), 4.2 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e = 320 (p+1).

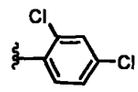
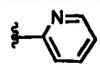
Ejemplo 21c

Usando el método mostrado en el Esquema 10 y otros métodos ilustrados en el Ejemplo 21b se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 7.

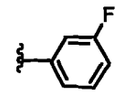
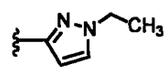
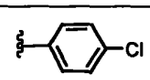
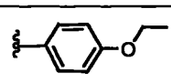
1270

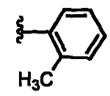
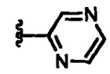
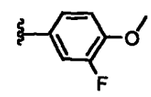
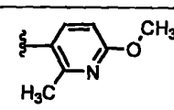
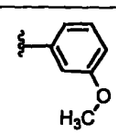
TABLA7

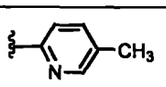
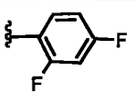
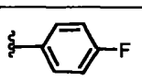
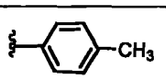


Com#	Nombre	R3a	R3	R4	Ar	Datos del Espectro
1	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (2,4-dicloro-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 308,310
2	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico piridina-2-ilamida	CH_3O	H	H		m/e = 320.1 (P + 1)

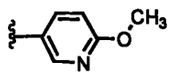
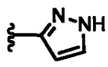
1270

3	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 337 (P + 1)
4	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 337 (p + 1)
5	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 352,354
6	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 363 (p + 1)

7	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico o-tolilamida	CH_3O	H	H		m/e = 333 (p + 1)
8	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida	CH_3O	H	H		m/e = 435 (p + 1)
9	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 367 (p + 1)
10	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridina-3-il)-amida	CH_3O	H	H		Mm/e = 364 (p + 1)
11	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (3-metoxi-fenil) amida	CH_3O	H	H		m/e = 349 (p + 1)

12	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (5-metil-piridina-2-il)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 448 (p + 1)
13	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 355 (p + 1)
14	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 337 (p + 1)
15	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico p-tolilamida	CH_3O	H	H		m/e = 333 (p + 1)

1273

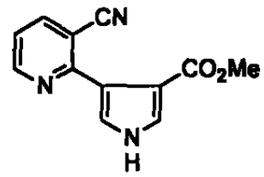
16	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (6-metoxi-piridina-3-il)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 350 (p + 1)
17	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida	CH_3O	H	H		m/e = 309 (P + 1)
18	2-Metoxi-7H-pirrol[2,3-c][1,5]naftiridina-9-ácido carboxílico isoxazol-3-ilamida	CH_3O	H	H		m/e = 310 (p + 1)

1275

Ejemplo 21d

Preparación de 3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluro-fenil)-amida

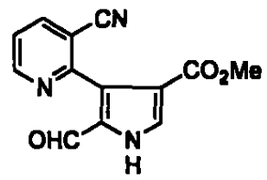
Paso 1:



Una solución de 13.55 g (0.069 mol) de tosilmetil isocianuro disuelto en 200 ml de THF seco se enfrió a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó por goteo 138 ml (0.069 mol) de potasio bis(trimetilsilil) amida (0.5M solución en tolueno) manteniendo la temperatura de <-65°C. Después que se ha completado la adición la mezcla se agita durante 1 hora a -70°C. A esta solución se le añadió por goteo 8.68 g (0.048 mol) de 3-(3-ciano-piridil-2-il) ácido acrílico metil éster (A.N. Kost, L.N. Zhukauskaite, *Chem. Heterocycic Compds. English Trans.*, 1971, 7, 469-473) disuelta en 150 ml de THF seco, manteniendo la temperatura de -65°C. La mezcla de la reacción se agitó a -65°C durante 45 minutos y luego se calentó a -10°C y se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. La reacción se amortiguó con 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los

extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 400 g de silica gel usando acetato de etilo en forma de un eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir 5.4 gramos de 4-ciano-pyindina-2-il-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 9.5 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.7 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e = 228 (p+1). TLC (acetato de etilo) Rf = 0.5.

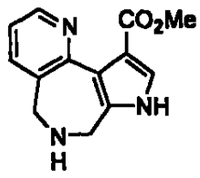
Paso 2:



Una solución de 30 ml (360 mmol) de DMF en 200 ml de cloruro de metileno se enfrió a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le agregó 16 ml (180 mmol) de oxicloruro de fósforo, manteniendo la temperatura de <10°C. Luego de que la adición se completó la reacción se agitó durante media hora. A este compuesto se le agregó por goteo una solución de 4.0 g (18 mmol) de 4-ciano-piridina-2-il-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster disuelto en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla de la reacción luego se

calentó a 40°C durante 48 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en 300 ml de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica luego se extrajo de la capa acuosa, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre 150 gramos de silica gel usando 1/1 acetato de etilo/hexanos en forma de eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron para producir 0.75 g de 4-(3-ciano-piridina-2-il)-5-formil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 10.1 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 3.75 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e = 256.2 (p+1). TLC (10/1 acetato de etilo/cloroformo) Rf = 0.7. Continuada la elución de la columna produjo 2.5 gramos del pirrol metil éster inicial.

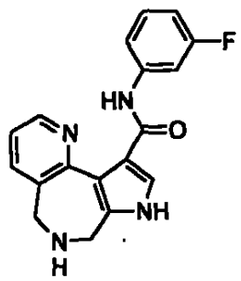
Paso 3:



Una mezcla de 0.75 g (2.9 mmol) de 4-(3ciano-piridina-2-il-5-formil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico metil éster disuelto en 40 ml de metanol conteniendo 2 ml de HCl concentrado y 500 mg de 10% catalizador Pd/C se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas. La mezcla de la reacción se filtró

y se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 50 ml de agua y acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para producir 0.35 gramos de material de inicio recuperado. El pH de la capa de agua se ajustó a 9.0 con 1N NaOH y se evaporó. El residuo se trituró con cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre 9 gramos de silica gel usando 5/1 cloroformo/metanol en forma de eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para producir 180 mg de 3,4,5,6-tetra hidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico metil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 10.1 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). Espectro de Masa: m/e = 244.3 (p+1). TLC (5/1/0.1 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) Rf = 0.2.

Paso 4:



1279

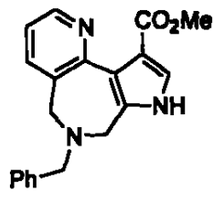
A una solución de 0.38 ml (4 mmol) de 3-fluoroanilina en 2 ml de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió por goteo 1.5 ml (3 mmol) de trimetil aluminio (2M solución de tolueno). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se le agregó una solución de 0.12 g (0.5 mmol) de 3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico metil éster disuelto en 8 ml de cloruro de metileno. La mezcla de la reacción se calentó a 40°C durante 24 horas; se enfrió a temperatura ambiente y se amortiguó con 0.5 ml de NaCl saturado. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó una porción adicional de 5 ml de cloruro de metileno y 2 gramos de sulfato sódico anhidro. La mezcla de la reacción se filtró. El filtrado se evaporó y se sometió a cromatografía sobre 10 gramos de silica gel usando 10/1/0.5 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio en forma de un eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron hasta 23 mg de 3,4,5,6-tetra hidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida. NMR (CD_3OD)δ 8.70 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H). Espectro de Masa: m/e = 323.2 (p+1). TLC (10/1/0.1 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) Rf = 0.3.

1280

Ejemplo 21e

Preparación de 5-benzil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridina-2-ilamida

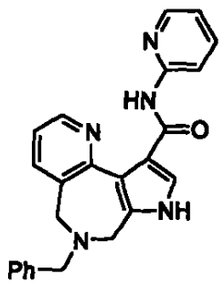
Paso 1 (Paso 4' Esquema 11):



Una mezcla de 130 mg (0.53 mmol) de 3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico metil éster y 0.6 ml (0.6 mmol de benzaldehido se disolvió en 10 ml de dicloroetano. A esta solución se le agregó 270 mg (1.3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 10 ml de Na_2HCO_3 saturado, y la reacción se agitó durante 60 minutos. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre 10 gramos de silica gel usando 50/1 cloroformo/metanol en forma de eluyente. Las fracciones adecuadas se combinaron para producir 118 mg de 5-benzil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico metil éster. NMR ($CDCl_3$) δ 10.1 (s, 1H), 8.6 (d,

1H), 7.55 (d, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.1 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (s, 2H). Espectro de Masa: m/e = 334.3 (p + 1). TLC (10/1 cloroformo/metanol) Rf = 0.15.

Paso 2 (Paso 5' en Esquema 11):



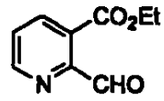
A una solución de 110 mg (1.2 mmol) de 2-aminopiridina en 2 ml de cloruro de metileno se agregó por goteo 0.5 ml (1.0 mmol) de trimetil alumio (2M solución en tolueno). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La solución resultante luego se agregó por goteo a 68 mg (0.2 mmol) solución de 5-Benzil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico metil éster disuelto en 8 ml de cloruro de metileno y la mezcla se calentó a 40° C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se amortiguó al agregásele por goteo 0.75 ml de 1N NaOH y luego se secó con Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre 9 gramos de silica gel usando 50/1 cloroformo/metanol

en forma de eluyente. Las fracciones adecuadas se combinaron y evaporaron para producir 65 mg de 5-benzil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridina-2-ilamida. NMR ($CDCl_3$) δ 14.1 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (s, 2H). Espectro de Masa: m/e = 396.3 (p + 1). TLC (10/1 cloroformo/metanol) Rf = 0.6

Ejemplo 21f

Preparación de 5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico piridina-2-il-amida.

Paso 1:



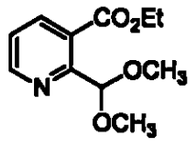
Una mezcla de 11.3 g (0.069 mol) de 2-metil-ácido nicotínico etil éster y 8.4 g (0.076 mol) de dióxido de selenio en 150 ml de dioxano se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre 400 gramos de silica gel usando 50/50 acetato de etilo/hexanos en forma de eluyente. Las fracciones adecuadas se combinarron para producir 5 g de 2-formil-ácido nicotínico etil éster.

1283

NMR ($CDCl_3$)δ 10.3 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.4 (t, 3H). TLC (7/3 hexanos/acetato de etilo) Rf = 0.2.

1284

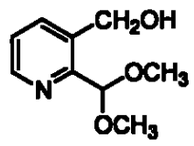
Paso 2:



Una mezcla de 15.4 g (0.086 mol) de 2-formil-ácido nicotínico etil éster y 17.9 g (0.094 mol) de ácido p-tolueno-sulfónico-monohidrato disuelto en 150 ml de metanol se somete a reflujo por 8 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora el solvente. El residuo se agrega al agua y el pH se ajusta a 9.0 con 1N NaOH. El agua se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca (Na_2SO_4) y evapora. El residuo se somete a cromotografía en 400 g de silica gel usando 1/1 acetato de etilo/hexanos como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan para obtener 11.25 gramos de 2-dimetoximetil-ácido nicotínico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 8.70 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.4 (s, 6H), 1.3 (t, 3H).

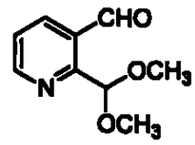
Paso 3:

1285



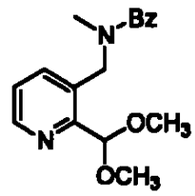
Una mezcla de 11.3 g (0.05 mol) de 2-dimetoximetil-ácido nicotínico etil éster disuelto en 150 ml de éter y 2.09 g (0.055 mol) de hidruro alumínico de litio se agita a temperatura ambiente por 18 horas. Se agrega 530 mg de hidruro aluminico de lition y la mezcla de la reacción se agita por otras 3 horas. La mezcla de la reacción se enfría usando un baño de hielo y se amortigua con 6 ml de 1N NaOH y 8 g de decahidrato de sulfato de sodio. Después de ½ hora la mezcla de la reacción se filtra y el filtrato se evapora. El residuo se somete a cromatografía en 180 g de silica gel usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan y evaporan para obtener 4.45 g de (2-dimetoximetil-piridina-3-il) metanol. NMR ($CDCl_3$)δ 8.40 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

Paso 4:



Una mezcla de 321 mg (1.75 mmol) de (2-dimetoximetil-piridina-3-il)-metanol y 763 mg (8.77 mmol) de MnO_2 en 10 ml de tolueno se somete a reflujo por 1.5 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrato se evapora para obtener 271 mg de 2-dimetoximetil-piridina-3-carbaldehído. NMR ($CDCl_3$)δ 10.30 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.40 (s, 6H).

Paso 5:

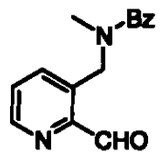


A una mezcla de 2.0g (11 mmol) de 2-dimetoximetil-piridina-3-carbaldehído y 1.6 ml (12 mmol) de N-bencil metil amino en 30 ml de dicloroetano se agrega 4.7 g (22 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Las reacciones se agitan por 18 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se agrega 20 ml de agua. Después de 1 hora de agitación el pH de la mezcla de la reacción se ajusta a 8.0 con 1N NaOH. La capa orgánica se separa de la capa de agua, se seca y evapora para

1287

obtener 1.9 gramos de bencil-(2-dimetoximetil-piridina-3-ilmetil)-metil-amino. NMR ($CDCl_3$)δ 8.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.3 (m, 6H), 5.6 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.3 (s, 6H), 2.1 (s, 3H). Espectro de masa: e/m = 287.8 (p+1). TLC (1/1 acetato de etilo/hexanos) Rf = 0.2.

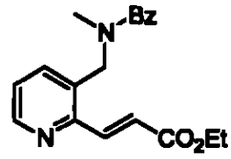
Paso 6:



Una mezcla de 1.9 g (6.6 mmol) de bencil-(2-dimetoximetil-piridina-3-il-metil)-metil-amino se disuelve en 20 ml de acetona y 20 ml de 1N HCl se calienta a 65°C por 6 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temepratura ambiente y se evapora para retirar el acetona. Al residuo resultante se agrega 40 ml de acetato de etilo y el pH de la mezcla se ajusta a 9.0 con 5N NaOH. La capa orgánica se separa de la capa de agua, se seca (Na_2SO_4) y evapora para obtener 1.5 gramos de 3-(bencil-metil-amino)-metil-piridina-2-carbaldehído. NMR ($CDCl_3$)δ 10.1 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 4.0 (s, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.1 (s, 3H). TLC (1/1 acetato de etilo/hexanos) Rf = 0.4.

1288

Paso 7:

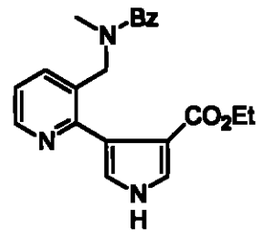


Una solución de 1.9 ml (9.4 mmol) de trietilfósforo acetato en 25 ml de THF anhidroso se enfría a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esto se le agrega por goteo 19 ml (9.5 mmol) de potasio bis(trimetilsilil) amida (0.5M en tolueno). Después de 10 minutos, se agrega por goteo una solución de 1.5 g (6.2 mmol) de 3-(bencil-metil-amino)-metil-piridina-2-carbaldehído disuelta en 10 ml de THF anhidroso. Una vez que se ha completado la adición, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita por 2 horas. La reacción se enfría con 20 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía en 40 g de silica gel usando 3/1 hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan para obtener 1.8 g de 3-{3-[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-ácido acrílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.1 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, 3H). Espectro de masa: e/m = 311.3 (p+1). TLC (2/1 hexanos/acetato de etilo)

Rf = 0.7.

1289

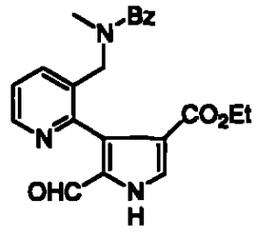
Paso 8:



Una solución de 2.3 g (11.6 mmol) de isocianuro de tosilmetil en 25 ml de THF anhidroso se enfría a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agrega por goteo 23 ml (11.6 mmol) de potasio bis(trimetilsilil) amida (0.5M solución en tolueno) manteniendo la temperatura a <-50°C. Una vez que se ha completado la adición, esta mezcla se agita por 0.5 hora. A esta mezcla se agrega por goteo una solución de 1.8 g (5.8 mmol) de 3-{3-[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-ácido acrílico etil éster disuelto en 10 ml de THF anhidroso manteniendo una temperatura de <-50°C. Una vez que se ha completado la adición, la mezcla de la reacción se amortigua con 10 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se vuelve a disolver en aproximadamente 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 2.0 con 1N HCL. La capa de acetato de etilo se separa de la capa de agua. Se agrega

100 ml de acetato de etilo adicionales a la capa de agua y el pH se ajusta a 9.0 con 1N NaOH. La capa de acetato de etilo se separa de la capa de agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora para obtener 1.9 gramos de ácido 4-{3-[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-1H-pirrol-3-ácido carboxílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 8.5 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (s, 6H), 7.30 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.0 (q, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.0 (t, 3H). Espectro de masa: e/m = 350.3 (p+1). TLC (10/1 cloroformo/metanol) Rf = 0.35.

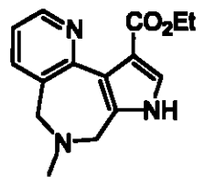
Paso 9:



Una solución de 6 ml de DMF disuelta en 20 ml de cloruro de metileno se enfría a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esto se agrega por goteo 2 ml (22 mmol) de oxicloruro de fósforo. La reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos y esta solución se agrega a una solución fría (5°C) de 3-{[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-ácido acrílico etil éster disuelto en 20 ml de cloruro de metileno. Esta mezcla luego se agita por 18 horas a temperatura

ambiente. La mezcla de la reacción se enfría con 20 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía en 100 g de silica gel usando 4/1 acetato de etilo/cloroformo como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan para obtener 1.5 g de 4-{3-[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-5-formil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 11.1 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 4.0 (q, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.0 (t, 3H). Espectro de masa: e/m = 378.3 (p+1). TLC (10/1 acetato de etilo/cloroformo) Rf = 0.6.

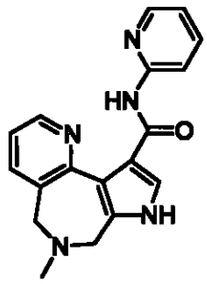
Paso 10:



A una solución de 1.5 gramos (4 mmol) de 4-{3-[[bencil-metil-amino]-metil]-piridina-2-il}-5-formil-1H-pirrol-3-ácido carboxílico etil éster en 50 ml de etanol que contiene 2 ml de HCL concentrado se agrega 500 mg de 10% Pd/C y esta mezcla se hidrogeniza a 50 PSI por 48 horas. La mezcla de la reacción se filtra y el filtrante se evapora. El residuo se

somete a cromatografía en 100 g de silica gel usando 10/1 cloroformo/metanol como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan para obtener 495 mg de 5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benza(e)azuleno-1-ácido carboxílico etil éster. NMR ($CDCl_3$)δ 8.65 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.20 (t, 3H). Espectro de masa: e/m = 378.3 (p+1). TLC (10/1 cloroformo/metanol) Rf = 0.15.

Paso 11:



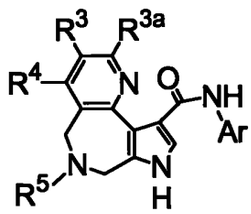
A una solución de 0.17 g (1.8 mmol) de 2-aminopiridina en 2 ml de cloruro de metileno se agrega 0.75 ml (1.5 mmol) de aluminio de trimetilo (2M de solución en tolueno) bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se agita por 0.5 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla luego se agrega por goteo a una solución de 84 mg (0.3 mmol) de 5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo(e)azuleno-1-ácido carboxílico

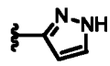
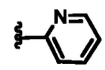
etil éster disuelto en 8 ml de cloruro de metileno. La mezcla de la reacción se calienta a 40°C por 18 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se amortigua con 0.2 ml de 1N NaOH. A esto se agrega Na_2SO_4 anhidroso y la reacción se filtra. El filtrante se evapora y el residuo se somete a cromatografía en 20 g de silica gel usando 5/1 cloroformo/metanol como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinan y se evaporan para obtener 60 mg de 5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benza(e)azuleno-1-ácido carboxílico piridina-2-il-amida. NMR ($CDCl_3$)δ13.9 (s,1 H), 11.1 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.4 (s, 3H). Espectro de masa: e/m = 320.2 (p+1). TLC (5/1 cloroformo/metanol) Rf = 0.5.

Ejemplo 21g

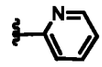
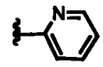
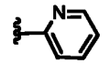
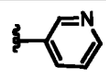
Usando el método que se muestra en los Esquemas 11 y 12 y que también se ilustra en los Ejemplos 21d-21f se preparan los compuestos que se muestran en la Tabla 8.

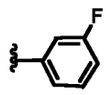
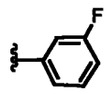
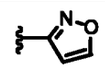
TABLA 8



Com#	Nombre	R3a	R3	R4	R5	Ar	Datos del Espectro
1	5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido ácido carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida	H	H	H	CH_3		e/m = 309 (P = 1)
2	3,4,5,6-Tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido ácido carboxílico piridina-2-ilamida	H	H	H	H		e/m = 306 (p + 1)

1294

3	5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido ácido carboxílico piridina-2-ilamida	H	H	H	CH_3		e/m = 320 (p + 1)
4	5-Bencil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido ácido carboxílico piridina-2-ilamida	H	H	H			e/m = 396 (p + 1)
5	5-Piridina-2-ilmetil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido ácido carboxílico piridina-2-ilamida	H	H	H			e/m = 397 (p + 1)
6	5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico piridina-3-ilamida	H	H	H	CH_3		e/m = 320 (p + 1)

7	5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	CH_3		e/m = 337 (p + 1)
8	3,4,5,6-Tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida	H	H	H	H		e/m = 323 (P + 1)
9	5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-ácido carboxílico isoxazol-3-ilamida	H	H	H	CH_3		e/m = 310 (p + 1)

1796

1297

1297

Ejemplo 22

Preparación de compuestos de prueba radioetiquetados de la invención

Los compuestos de la invención se preparan como pruebas radioetiquetadas realizando sus síntesis usndo precursores que comprenden al menos un átomo que es un radioisótopo. El radioisótopo se selecciona preferentemente de al menos un carbono (preferentemente ^{14}C), hidrógeno (preferentemente ^{3}H), azufre (preferentemnete ^{35}S), o yodo (preferentemnete ^{125}I). Dichas pruebas radioetiquetadas se sintetizan convenientemente por un proveedor de radioisótopo especializado en síntesis acostumbradas de compuestos de prueba radioetiquetados. Dichos proveedores son Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Yover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; y Moravek Biochemicals Inc., Brea, CA.

Los compuestos de prueba etiquetados de tritio también se preparan convenientemente de modo catalítico a través de un intercambio catalizado con platino en ácido acético tritiado, intercambio catalizado con ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o intercambio catalizado de manera heterogénea con gas de tritio. Dichas preparaciones

también se realizan convenietemente como un etiquetado de costumbre por medio de algunos de los proveedores mencionados en el párrafo anterior usando el compuesto de la invención como substrato. Asimismo, algunos precursores se pueden ajustar al intercambio de tritio-halógeno con gas de tritio, reducción de gas de tritio de enlaces no saturados, o reducción usando borotrituro de sodio, según sea conveniente.

Ejemplo 23

Autoradiografía del receptor

La autoradiografía del receptor (mapeo del receptor) se realiza in vitro como lo describe Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de los Protocoles Actuales en Farmacología (1998) John Wiley & Sons, New York, usando compuestos radioetiquetados de la invención preparados como se describe en el presente Ejemplo.

Ejemplo 24

Ensayo de Enlace

Esta ensayo es un ensayo estándard para la afinidad de enlace $GABA_A$. La alta afinidad y alta selectividad de los compuestos de esta invención para los lugares de benzodiazepina del receptor $GABA_A$ se confirma usando el ensayo de enlace que se describe en Thomas y Tallman (*J. Bio. Chem.* 1981; 156:9838-9842, y *J. Neurosci.* 1983; 3:433-440).

1299

El tejido cortical de rata se diseca y homogeniza en 25 volúmenes (w/v) del Amortiguador A (0.05 M Tris HCl amortiguador, pH 7.4 a 4 °C). El trejido homogenizado se somete a centrifugación en frío (4 °C) a 20,000 x g durante 20 minutos. El sobrenadante se decanta, la gragea se vuelve a homogenizar en el mismo volúmen de amortiguador, y se somete a centrifugación nuevamente a 20,000 x g. El sobrenadante de este paso de centrifugación se decanta y la gragea se almacena a -20 °C durante toda la noche. Luego, la gragea se descongela y se vuelve a suspender en 25 volúmenes de Amortiguador A (original wt/vol), se centrifuga a 20,000 x g y el sobrenadante se decanta. Este paso de lavado se vuelve a repetir una vez más. La gragea finalmente se vuelve a suspender en 50 volúmenes de Amortiguador A.

Las incubaciones contienen 100 µl de tejido homogenizado, 100 µl de radioligando, (0.5 nM ^{3}H-Ro15-1788 [^{3}H-Flumazenil], actividad específica 80 Ci/mmol), y el compuesto de prueba o control (véase lo que se menciona líneas abajo), y se detienen a un volúmen total de 500 µl con Amortiguador A. Las incubaciones se realizan por 30 minutos a 4°C y luego se filtran rápidamente a través de filtros Whatman GFB para separarlas libremente y enlazar el ligando. Los filtros se lavan dos veces con Amortiguador A fresco y se cuentan en un contador líquido intermitente. El enlace no específico (control) se

determina al reemplazar el ^{3}H Ro15-1788 con 10 µM Diazepam (Research Biochemicals International, Natick, MA). Los datos se obtienen por triplicado, en promedio, y la inhibición porcentual del enlace específico total (Enlace Específico Total = Total - No específico) se calcula para cada compuesto.

Una curva de competencia de enlace se obtiene con más de 11 puntos que abarca el rango de concentración del compuesto de 10^{-12}M a 10^{-5}M obtenido por curva a través del método descrito líneas arriba para determinar la inhibición porcentual. Los valores K_i se calculan de conformidad con la ecuación Cheng-Prussof. Cuando se examino en esta prueba los compuestos de las Fórmulas A e I, los valores K_i presentan menos del 1 uM, los compuestos recomendados de la invención tienen valores K_i menores que 500 nM y la mayoría de compuestos recomendados tienen valores K_i menores que 100 nM.

Ejemplo 25

Electrofisiología

El siguiente ensayo se usa para determinar si un compuesto de la invención actúa como agonista, antagonista, o agonist invertido en el lugar de la benzodiazepina del receptor $GABA_A$.

Las pruebas se llevan acabo como se describe en White y Gurley (NeuroReport 6: 1313-1316, 1995) y White, Gurley,

Hartnett, Stirling, y Gregory (Receptors and Channels 3: 1-5, 1995) con modificaciones. Los registros electrofisiólogicos se realizan usando la técnica de pinza de voltaje con electrodo doble en una membrana que mantiene un potencial de -70 mV. Los oocitos *Xenopus Laevis* se aislan enzimáticamente e inyectan con ARNc non-poliadenilatado mezclado en una proporción de 4:1:4 para las subunidades α, β y γ, respectivamente. De las nueve combinaciones de las subunidades α, β y γ que se describen en las publicaciones White y otros, las combinaciones recomendadas son $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$. Preferentemente, todas las unidades ARNc en cada combinación son clones humanos o todas son clones de rata. La secuencia de cada una de estas subunidades clonadas está disponible en GENBANK, por ejemplo, α_1 humano, GENBANK acceso No. X14766, α_2 humano, GENBANK acceso No. A28100; α_3 humano, GENBANK acceso No. A28102; α_5 humano, GENBANK acceso No. A28104; β_2 humano, GENBANK acceso No. M82919; β_3 humano, GENBANK acceso No. Z20136; β_2 humano, GENBANK acceso No. X15376; α_1 rata, GENBANK acceso No. L08490, α_2 rata, GENBANK acceso No. L08491; α_3 rata, GENBANK acceso No. L08492; α_5 rata, GENBANK acceso No. L08494; β_2 rata, GENBANK acceso No. X15467; β_3 rata, GENBANK acceso No. X15468; y γ_2 rata, GENBANK acceso No. L08497. Para cada combinación de las subunidades, un mensaje suficiente para

cada subunidad constituyente se inyecta para proporcionar amplitudes actuales de >10 nA cuando se aplica 1 μM GABA.

Los compuestos se evalúan contra una concentración GABA que evoca <10% del GABA actual evocable máximo (por ejemplo, 1 μM - 9 μM). Cada oocito se expone para incrementar las concentraciones del compuesto a fin de evaluar una relación de concentración/efecto. La eficacia del compuesto se calcula como un cambio porcentual en la amplitud actual: 100*((Ic/I)-1), donde Ic es el GABA obtenido en la amplitud actual observado en presencia del compuesto de prueba e I es la amplitud actual evocada de GABA observada en ausencia del compuesto de prueba.

El carácter específico de un compuesto para el lugar de benzodiazepina se determina después de completar una curva de concentración/efecto. Después de lavar el oocito suficientemente para retirar el compuesto previamente aplicado, el oocito se expone al GABA + 1 μM RO15-1788, seguido por la exposición al GABA + 1 μM RO15-1788 + compuesto de prueba. El cambio porcentual debido a la adición del compuesto se calcula como se describe líneas arriba. Cualquier cambio porcentual observado en presencia de RO15-1788 se sustrae de los cambios porcentuales en la amplitud actual observada en ausencia de 1 μM RO15-1788. Estos valores netos se usan para el cálculo de la eficacia promedio y los valores EC_{50} mediante los métodos estándar. Para evaluar la eficacia promedio y valores EC_{50}, los datos

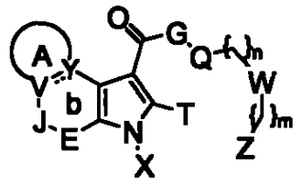
de concentración/efecto se promedian a través de las células y se adaptan a la ecuación logística.

La invención y la manera y el proceso de hacer y usar la misma, se describen en términos totales, claros, concisos y exactos para permitir que los expertos en la técnica a los cuales pertenece esta invención, puedan hacer y usar la misma. Se debe entender que lo antedicho describe las materializaciones físicas recomendadas de la presente invención y que se pueden efectuar modificaciones en la misma sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención como se establece en las reivindicaciones. Para señalar particularmente y reivindicar claramente el asunto materia que se relaciona con la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta especificación.

1304

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se caracteriza porque:

el anillo-b es un anillo con 5-9 miembros;

E representa $(CR^1R^2)_k$, $-CR^1=CR^2-$, $-O-(CR^1R^2)_k-$, $-(CR^1R^2)_k-O-$, $-N=CR^1-$, $-CR^1=N-$, $-NR'-(CR^1R^2)_k-$, o $-(CR^1R^2)_k-NR'-$, $-S-(CR^1R^2)_k-$, $-(CR^1R^2)_k-S-$, $-SO-(CR^1R^2)_k-$, $-(CR^1R^2)_k-SO-$, $-SO_2-(CR^1R^2)_k-$, $-(CR^1R^2)_k-SO_2-$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 representan independientemente

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, fenil(C_1-C_6)alquilo, o piridil(C_1-C_6)alquilo, donde cada fenilo o piridilo se substituye opcionalmente con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

k es 0, 1, 2, o 3;

R' representa

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxil(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquil, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquil, o arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, donde cada arilo y heteroarilo se

substituye opcionalmente con más de 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxil, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino;G es oxígeno o NH;

J representa $(CR^5R^6)_d$ donde

d es 0 o 1; y

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o R^{100},

donde cada R^{100} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SR_{10}$, $SO(R_{10})$, $-SO_2(R_{10})$, arilo que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, donde el heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillos en cada anillo, y en al menos uno de dichos anillos de 1 a aproximadamente 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

cada R_{10} es independientemente un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico que tiene más de 8 átomos de carbono, contiene cero o uno o más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxil, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_6alquil), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), $-NHCO(C_1$-

1306

C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), $NHCO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO_2(C_1-C_6alquil), -$NHSO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), -SO_2NHCO(C_1-C_6alquil), -CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -$CONHSO_2$(C_1-C_6alquil), -$CONH_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO_2(alquil), -CO(alquil), -SO_{0-2}(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo;

el grupo  es el anillo A y representa un anillo opcionalmente substituido saturado, parcialmente insaturado, o aromático heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

donde el anillo A se substituye opcionalmente con más de tres grupos independientemente seleccionados de R_{100};

V es nitrógeno, carbono, o CH;

Y es carbono o CH;

X es hidrógeno, hidroxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, C_1-C_6 alquil, o C_1-C_6 alcoxil;

T es hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, C_1-C_6 alquil, o C_1-C_6 alcoxil;

Q es un grupo saturado carbocíclico o heterocíclico, grupo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o, grupo arilo, o un grupo heteroarilo, donde cada grupo tiene de 1 a 3 anillos donde cada anillo contiene de 3 a 8 miembros de anillos, y donde cada grupo heterocíclico y heteroarilo contiene al menos un anillo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

donde cada grupo carbocíclico, heterocíclico, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente

seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxil, halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, amino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

W es un enlace, oxígeno, NH, azufre, -CH=CH-, -C≡C-, o CR^7R^8 donde R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halo(C_1-C_6)alquil, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, o C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, o CR^7R^8 representa C_3-C_7 cicloalquilo;

Z es hidrógeno, hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi, -CO(C_1-C_6)alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_4)alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, o $NR_{11}COR_{12}$ donde R_{11} y R_{12} son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o $NCOR_{11}R_{12}$ representa un anillo de heterocicloalkanona, o

Z es un grupo saturado carbocíclico o heterocíclico, un grupo parcialmente insaturado carbocíclico o heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, donde cada grupo tiene de 1 a 3 anillos donde cada anillo saturado contiene de 3 a 8 miembros de anillo y cada anillo aromático o parcialmente insaturado contiene de 5-8 miembros de anillo, y donde cada grupo heterocíclico y heteroarilo contiene al menos un anillo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

donde cada grupo carbocíclico, heterocíclico, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxil, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino; (h)m y (h)q

independientemente representan cadenas de carbono saturadas opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxil, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquilo, y C_3-C_7 cicloalquilo;

m es 0, 1, 2, o 3; y

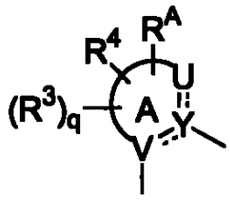
n es 0, 1, 2, o 3.

2. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, que se caracteriza porque

G es NH;

E representa $(CR^1R^2)_k$;

el anillo A representa un grupo de la fórmula:



que representa un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático heterocíclico seleccionado de tienilo, tiazolilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolono, 4,5-dihidroimidazolil, y 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, donde cualquier amino-hidrógeno se reemplaza opcionalmente con R^A donde: ,

U es nitrógeno, NR^A, S, o O;

V es nitrógeno, carbono o CH;

Y es carbono, o CH;

R^A se selecciona de (C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o

di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxil(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con más de 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino;

R^3 y R^4 son sustituyentes en átomos de carbono e independientemente presentan las mismas definiciones que R^5 y R^6; y

q es 1 ó 2;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o R^{100} donde cada R^{100} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, nitro, ciano, (C_1-C_6)alquilo, amino, C_1-C_6 haloalquilo, -COOH, $-SO_2NH_2$, $-NH((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-O((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-SO_2N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-SO_2NH((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-NHCO((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)CO((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-NHCO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)CO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-NHSO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)SO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-SO_2NHCO((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CONH_2$, $-SO_2N((C_1\text{-}C_6)alquil_1)CO((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CONHSO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CON((C_1\text{-}C_6)alquil_1)SO_2((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CONH((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CON((C_1\text{-}C_6)alquil_1)((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, $-CO((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$, y $-SO_{0\text{-}2}((C_1\text{-}C_6)alquil_1)$;

que se caracteriza porque cada grupo de $alquilo_1$ es C_1-C_6 alquilo opcionalmente substituido con más de tres substituyentes independientemente

seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6) alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, $-SO_2NH((C_1-C_4)alquil)$, $-NHCO((C_1-C_4)alquil)$, $-COOH$, $-SO_2N((C_1-C_4)alquil)((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$, $-N((C_1-C_4)alquil)CO((C_1-C_4)alquil)$, $-NHSO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-N((C_1-C_4)alquil)CO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CONH((C_1-C_4)alquil)$, $-NHCO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CONHSO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CO((C_1-C_4)alquil)$, $-N((C_1-C_4)alquil)SO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2NHCO((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2N((C_1-C_4)alquil)CO((C_1-C_4)alquil)$, $-CON((C_1-C_4)alquil)SO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CON((C_1-C_4)alquil)((C_1-C_4)alquil)$, $-CO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_{0-2}((C_1-C_4)alquil)$, y ($C_3$-$C_7$)cicloalquil;

Q es un grupo de fenilo, naftilo, quinolinilo, tienilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimdinonilo, piperazinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, o triazolopirazinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con más de tres sustituyentes independientemente seleccionados de R_i y R_{ii} que se caracterizan porque

R_i representa hidroxi, ciano, halógeno, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, (C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 haloalquilo, o C_1-C_6 haloalcoxi; y

R_{ii} representa (C_1-C_6)alquilo que opcionalmente contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno y se sustituye opcionalmente con uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos;

Z es hidrógeno, hidroxi, una cadena recta o ramificada (C_1-C_6)alcoxi, (C_3-C_7)cicloalquil, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_3)alcoxi, amino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, o $NR_{11}COR_{12}$ donde R_{11} y R_{12} son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o una cadena recta o ramificada (C_1-C_6)alquilo, o $NR_{11}COR_{12}$ representa un C_3-C_7 anillo de heterocicloalkanona, o

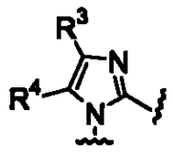
Z is fenilo, naftilo, quinolinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirimidinilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolono, 4,5-dihidroimidazolilo, o 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

 y  independientemente representan cadenas de carbono saturadas opcionalmente substituidas con uno, dos o tres sustituyentes.

3. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque U es nitrógeno, NR^A, S, o O; V es nitrógeno, carbono o CH; e Y es carbono, o CH;

4. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es

1312



5. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 4, que se caracteriza porque

E es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y

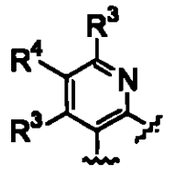
X y T son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

6. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 5, que se caracteriza porque E es metileno y R_3, R_4, R_5, y R_6 son hidrógenos.

7. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 5, que se caracteriza porque E es metileno; R_3 y R_4 son hidrógenos, R_5 es hidrógeno, y R_6 es un grupo de metilo que tiene (R) estereoquímica.

8. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 5, que se caracteriza porque E es metileno; R_3 y R_4 son hidrógenos, R_5 es hidrógeno, y R_6 es un grupo metilo que tiene (S) estereoquímica.

9. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es



10. Un compuesto o sal de conformidad con la

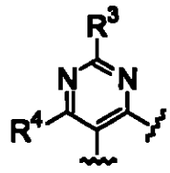
reivindicación 9, que se caracteriza porque E es etileno.

11. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 10, que se caracteriza porque
cada R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, C_1-C_3 alquilo, y C_1-C_3 alcoxi; y
X y T son hidrógenos

12. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 11, que se caracteriza porque ambos grupos R^3 son hidrógenos o un R^3 es metilo y el otro es hidrógeno o metilo; R^4 es hidrógeno; y R_5 y R_6 son ambos hidrógenos.

13. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 11, que se caracteriza porque ambos grupos R^3 son hidrógenos; R^4 es metilo; y R_5 y R_6 son ambos hidrógenos.

14. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es



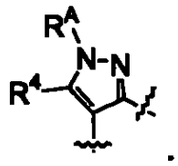
15. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 14, que se caracteriza porque E es etileno.

16. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 15, que se caracteriza porque
R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y

X y T son hidrógenos

17. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 16, que se caracteriza porque R_3, R_4, R_5, y R_6 son hidrógenos; y X y T son hidrógenos.

18. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es

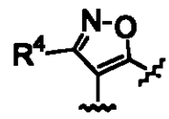


19. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque E es etileno.

20. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicaciónn 19, que se caracteriza porque
R^A es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $C_1\text{-}C_6$ haloalquilo, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o mono- o di$(C_1\text{-}C_6)$alquilamino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, hidroxi$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $C_1\text{-}C_6$ alcoxi$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, fenilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, o pirrolilo;
R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y
X y T son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

21. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 19, que se caracteriza porque R_4, R_5, y R_6 son hidrógenos; X y T son hidrógenos; y R^A es metilo, etilo, o piridilo.

22. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es

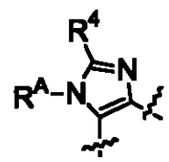


23. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 22, que se caracteriza porque E es etileno.

24. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 23, que se caracteriza porque
R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y
X y T son hidrógenos.

25. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 24, que se caracteriza porque R_4 es metilo y R_5, R_6, X y T son hidrógenos.

26. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 25, que se caracteriza porque el anillo A es



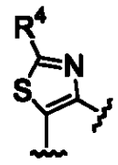
27. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 25, que se caracteriza porque E es etileno.

28. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 27, que se caracteriza porque
R^A es metilo, etilo, o piridilo;
R^4, R^5, y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y
X y T son hidrógenos.

29. Un compuesto o sal de conformidad con la

reivindicación 28, que se caracteriza porque R^4 es hidrógeno; R^A es metil; y X y T son hidrógenos.

30. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A es

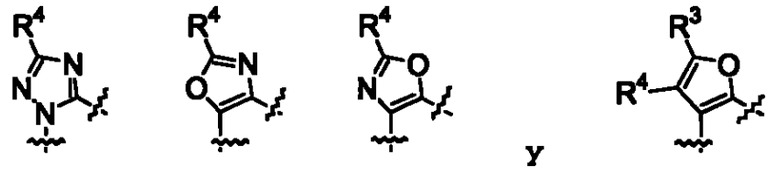


31. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 30, que se caracteriza porque E es etileno.

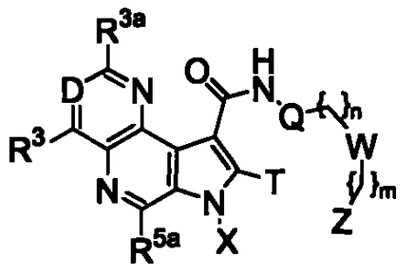
32. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque
R^4, R^5, y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y
X y T son hidrógenos.

33. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque R^4 es metilo, y R^5, R^6, X y T son hidrógenos.

34. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 2, que se caracteriza porque el anillo A se selecciona del grupo que consiste de



35. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



que se caracteriza porque

D es nitrógeno o CR^3 donde

R^{3a} y cada R^3 independientemente representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, nitro(C_1-C_6)alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido con arilo o heteroarilo; y

R^{5a} es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o fenilo opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

36. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 35, que se caracteriza porque D es CR^3.

37. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 35, que se caracteriza porque D es nitrógeno.

38. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizada porque R^{5a} es hidrógeno.

39. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 38, que se caracteriza porque

X y T son hidrógenos; y

R^{3a} y cada R^3 independientemente representan

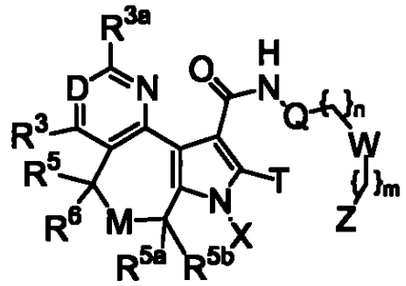
hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, o nitro(C_1-C_6)alquilo, o

fenil, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquil substituido con fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, e imidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

40. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 39, que se caracteriza porque cada R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

41. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

42. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



que se caracteriza porque

M es NR' o oxígeno;

D es nitrógeno o CR^3 donde

R^{3a} y cada R^3 independientemente representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, nitro(C_1-C_6)alquilo, o C_1-C_6 alquilo substituido con arilo o heteroarilo; y

R^{5a} y R^{5b} son independientemente

hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

fenilo, piridilo, fenil(C_1-C_6)alquil, o piridil(C_1-C_6)alquil, donde cada fenilo y piridilo es opcionalmente substituido con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R' es

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, , C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con más de 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino.

43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 42, que se caracteriza porque D es CR^3.

44. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 42, que se caracteriza porque D es nitrógeno.

1320

45. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 43 o 44, que se caracteriza porque

R^5 y R^6 son independientemente hidrógenos o C_1-C_6 alquilo;

M es NR' donde R' es

hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, , C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o

arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquil, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, donde cada arilo y heteroarilo se sustituye opcinalmente con más de 3 grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino;

R^{5a} y R^{5b} son hidrógenos.

46. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 45, que se caracteriza porque

X y T son hidrógenos; y

R^{3a} y cada R^3 representan independientemente

hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, , o

fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido con fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, e imidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

47. Un compuesto de conformidad con la reivindicación

46, que se caracteriza porque cada R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

48. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

49. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R' es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido con fenilo o piridilo, donde cada fenilo o piridilo se sustituye opcinalmente con halógeno, hidroxi, amino, C_1-C_6 alquil o C_1-C_6 alcoxi.

50. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 43 o 44, caracterizado porque
R^5 y R^6 son independientemnete hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;
M es oxígeno; y
R^{5a} y R^{5b} son hidrógenos.

51. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 50, que se caracteriza porque
X y T son hidrógenos; y
R^{3a} y cada R^3 representan independientemente
hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, o nitro(C_1-C_6)alquilo, o
fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido con fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, e imidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6

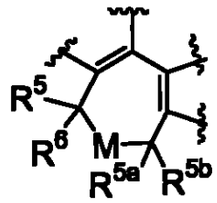
1322

alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 51, que se caracteriza porque cada R^3 es hidrógeno y R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, hidroxi, C_1-C_6 alcoxi, amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

53. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque R^{3a} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, o C_1-C_6 alcoxi.

54. Un compuesto de conformidad con cada una de las reivindicaciones 9, 14, 18, 22, 26, 30, y , que se caracteriza porque el anillo b tiene la fórmula:



que se caracteriza porque

M es NR' u oxígeno; y

R^{5a} y R^{5b} son independientemente

hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

fenilo, piridiol, fenil(C_1-C_6)alquilo, o piridil(C_1-C_6)alquilo, donde cada fenilo y piridilo se sustituye opcinalmente con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino; y

R' es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

55. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 54 , caracterizado porque

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

M es NR' donde R' es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, o arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6)alquilo, o heteroaril(C_1-C_6)alquilo, donde cada arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con más de 3 grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino; y

R^{5a} y R^{5b} son hidrógenos.

56. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 55, que se caracteriza porque

X y T son hidrógenos; y

R^{3a} y cada R^3 representan independientemente

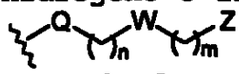
hidrógeno halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, ciano(C_1-C_6)alquilo, o nitro(C_1-C_6)alquilo, o

fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, o C_1-C_6 alquilo sustituidos con fenilo, piridilo, o pirimidinilo, o imidazolilo, donde cada fenilo, piridilo, pirimidinilo, e imidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, y amino.

57. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque R' es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alquilo substituido con fenilo o piridil, donde cada fenilo o piridilo se sustituye opcionalmente con halógeno,

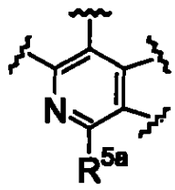
hidroxi, amino, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi.

58. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque
R^5 y R^6 son independientemente hidrógenos o C_1-C_6 alquilo;
M es oxígeno; y
R^{5a} y R^{5b} son hidrógenos.

59. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 54, en donde R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, X es hidrógeno o metilo, R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_2, M es NR' en donde R' es metilo, y 

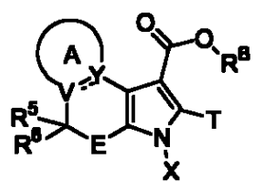
Representa piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3.

60. Un compuesto de conformidad con cada una de las reivindicaciones 9, 14, 18, 22, 26, y 30 que se caracteriza porque el anillo b tiene la fórmula:



que se caracteriza porque
R^{5a} es hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o fenil opcionalmente substituidos con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino.

61. Un compuesto o sal de la fórmula:



que se caracteriza porque

E representa $(CR^1R^2)_k$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes e independientemente representan hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinil,o C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y.

k is 0, 1, 2, o 3;

el grupo:



es el anillo A y representa un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que se caracteriza porque $V\!=\!\!-\!\!-\!Y$ representa V y Y está conectado por un enlace simple o doble;

V es nitrógeno, carbono, o CH;

Y es carbono o CH;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

R^5 y R^6 se escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SO_{0-2}(R_{10})$, arilo carbociclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, dicho heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillo en cada anillos, y en al menos uno de dichos anillos de 1 a aproximadamente 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y

azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbociclico se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R_{10} es independientemente un alquilo recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero ó 1 o más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más substituyentes escogidos independientemente de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, -COOH, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), -NHCO(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), $NHCO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO_2(C_1-C_6alquil), -$NHSO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), -SO_2NHCO(C_1-C_6alquil), -CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -$CONHSO_2$(C_1-C_6alquil), -$CONH_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO_2(alquil), -CO(alquil), -SO_{0-2}(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo;

X es hidrógeno, hidroxi, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6alquilo, o C_1-C_6alcoxi;

T es hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_1-C_6alquilo, o C_1-C_6alcoxi; y R^B se escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

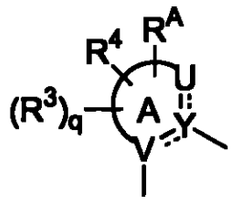
62.Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 61

E representa $(CR^1R^2)_k$, R^1 y R^2 se escogen independientemente en cada caso ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o dialquilamino, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, haloalquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi;

k es 0, 1, 2, o 3;

1327

el anillo A representa un grupo de la fórmula:



que representa un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heterocíclico aromático seleccionado de tienilo, tiazolilo, piridilo, piridonilo, pirimidinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridizinilo, piperidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, diazenilo, triazenilo, 1, 2, 4-triazolona, 4,5-dihidroimidazolilo, y 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, donde cualquier amino-hidrógeno se reemplaza opcionalmente con R^A donde:

U----Y y V----Y representan enlaces simples, dobles o aromáticos,

U es nitrógeno, NR^A, S, o O;

V es nitrógeno, carbono o CH;

Y es carbono, o CH;

R^A se selecciona de (C_1-C_6)alquilo, arilo carbocíclico opcionalmente substituido, y heteroarilo opcionalmente substituido que tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 8 miembros en cada anillo, y en al menos 1 de dichos anillos y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R^3 y R^4 son sustituyentes en átomos de carbono y presentan independientemente las mismas definiciones que R^5 y R^6; y

q es 1 o 2;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, (C_1-C_6)alquilo, amino, C_1-C_6 haloalquilo,

-COOH, $-SO_2NH_2$, $-NH((C_1-C_6)alquil_1)$, $-N((C_1-C_6)alquil_1)((C_1-C_6)alquil_1)$, $-O((C_1-C_6)alquil_1)$, $-SO_2N((C_1-C_6)alquil_1)((C_1-C_6)alquil_1)$, $-SO_2NH((C_1-C_6)alquil_1)$, $-NHCO((C_1-C_6)alquil_1)$, $-N((C_1-C_6)alquil_1)CO((C_1-C_6)alquil_1)$, $-NHCO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-N((C_1-C_6)alquil_1)CO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-NHSO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-N((C_1-C_6)alquil_1)SO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-SO_2NHCO((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CONH_2$, $-SO_2N((C_1-C_6)alquil_1)CO((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CONHSO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CON((C_1-C_6)alquil_1)SO_2((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CONH((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CON((C_1-C_6)alquil_1)((C_1-C_6)alquil_1)$, $-CO((C_1-C_6)alquil_1)$, y $-SO_{0-2}((C_1-C_6)alquil_1)$;

que se caracteriza porque cada grupo de $alquilo_1$ se sustituye opcionalmente con más de tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, $-SO_2NH((C_1-C_4)alquil)$, $-NHCO((C_1-C_4)alquil)$, -COOH, $-SO_2N((C_1-C_4)alquil)((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$, $-N((C_1-C_4)alquil)CO((C_1-C_4)alquil)$, $-NHSO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-N((C_1-C_4)alquil)CO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CONH((C_1-C_4)alquil)$, $-NHCO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CONHSO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CO((C_1-C_4)alquil)$, $-N((C_1-C_4)alquil)SO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2NHCO((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_2N((C_1-C_4)alquil)CO((C_1-C_4)alquil)$, $-CON((C_1-C_4)alquil)SO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-CON((C_1-C_4)alquil)((C_1-C_4)alquil)$, $-CO_2((C_1-C_4)alquil)$, $-SO_{0-2}((C_1-C_4)alquil)$, y (C_3-C_7)cicloalquilo;

X es hidrógeno, hidroxi, amino, mono- o di-

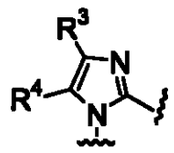
$(C_1\text{-}C_6)$alquilamino, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi;

T es hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, mono- o di-$(C_1\text{-}C_6)$alquilamino, $(C_1\text{-}C_6)$alquil, o $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi; y

R^B es escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

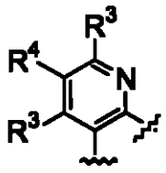
63. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque U es nitrógeno, NR^A, S, o O; V es nitrógeno, carbono o CH; y Y es carbono, o CH;

64. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A representa



.

65. Un compuesto o sal de confromidad con la reivindicación 62 que se caracteriza porque el anillo A es



;

E es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y

R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

66. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 65, que se caracteriza porque

X y T son hidrógenos;

E es etileno;

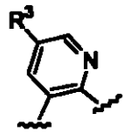
R^4 es hidrógeno; y

R^5 y R^6 son hidrógenos; y

cada R^3 es halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi,

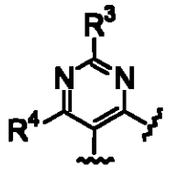
o etoxi, donde sólo un R^3 no es hidrógeno.

67. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A es

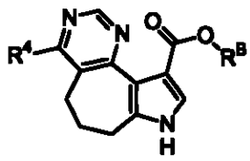


que se caracteriza porque:
E es etileno;
R^5, R^6, X y T son hidrógenos; y
R^3 es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

68. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A anillo es



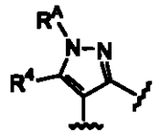
69. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62 de la fórmula:



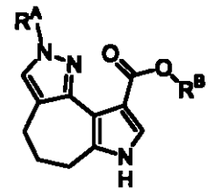
que se caracteriza porque:
R^5, R^6, X y T son hidrógenos; y
R^4 se escoge de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, y etoxi.

70. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo

A es

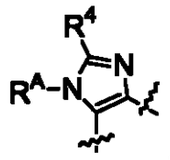


71. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 70, de la fórmula:



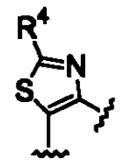
que se caracteriza porque:
E es etileno;
R^5, R^6, X y T son hidrógenos; y
R^A se escoge de hidrógeno, metilo, etilo, y fenilo; y

72. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A anillo es



73. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 72, que se caracteriza porque
R^A es hidrógeno;
R^5, R^6, X y T son hidrógenos;
E es etileno; y
R^4 es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

74. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A es



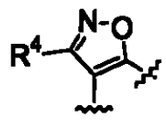
75. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 74, que se caracteriza porque:

E es etileno;

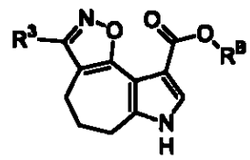
R^5, R^6, X y T son hidrógenos;

R^4 es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

76. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 62, que se caracteriza porque el anillo A anillo es



77. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 76, de la fórmula:



que se caracteriza porque:

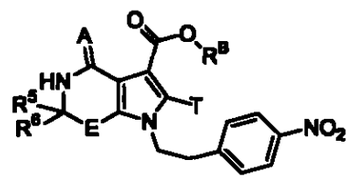
E es etileno;

R^5, R^6, X y T son hidrógenos; y

R^4 es hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi.

78. Un compuesto de la fórmula:

1333



que se caracteriza porque:

A es oxígeno o azufre;

E representa $(CR^1R^2)_k$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 son las mismas o diferentes y representan independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y

k es 0, 1, 2, o 3;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo carbonilo; o

R^5 y R^6 escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, -NH(R_{10}), -N(R_{10})(R_{10}), -COOH, -O(R_{10}), -SO_2NH_2, -SO_2NH(R_{10}), -SO_2N(R_{10})(R_{10}), -NHCO(R_{10}), -N(R_{10})CO(R_{10}), -NHCO_2(R_{10}), -N(R_{10})CO_2(R_{10}), -NHSO_2(R_{10}), -N(R_{10})SO_2(R_{10}), -SO_2NHCO(R_{10}), -SO_2N(R_{10})CO(R_{10}), -CONHSO_2(R_{10}), -CON(R_{10})SO_2(R_{10}), -$CONH_2$, -CONH(R_{10}), -CON(R_{10})(R_{10}), -CO_2(R_{10}), -CO(R_{10}), -SO_{0-2}(R_{10}), arilo carbocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, dicho heteroarilo que tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillos en cada anillo, y en al menos uno de dichos anillos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

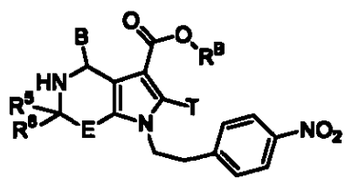
R_{10} es independientemente un alquilo recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero ó 1 o más enlaces dobles o

triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más substituyentes escogidos independientemente de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, -COOH, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), -NHCO(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), $NHCO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO_2(C_1-C_6alquil), -$NHSO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), -SO_2NHCO(C_1-C_6alquil), -CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -$CONHSO_2$(C_1-C_6alquil), -$CONH_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO_2(alquil), -CO(alquil), -SO_{0-2}(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo;

T se escoge de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi; y

R^B es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

79. Un compuesto o sal de la fórmula:



que se caracteriza porque

B es -SCH_3 o -$NH(CH_2)CH(OCH_3)_2$;

E representa $(CR^1R^2)_k$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y representan independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y

k es 0, 1, 2, o 3;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

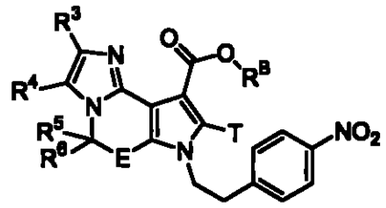
R^5 y R^6 se escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SO_{0-2}(R_{10})$, arilo carbocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, dicho heteroaril tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y en al menos uno de dichos anillos de 1 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R_{10} es independientemente un alquilo recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero ó 1 o más enlaces dobles o triples, y opcionalmente se sustituye con uno o más substituyentes escogidos independientemente de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_6alquil), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), $-NHCO(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquil), $NHCO_2(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO_2(C_1$-C_6alquil), $-NHSO_2(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$SO_2(C_1$-C_6alquil), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquil), $-SO_2NHCO(C_1$-C_6alquil), $-CON(C_1$-C_6alquil)$SO_2(C_1$-C_6alquil), $-CONHSO_2(C_1$-C_6alquil), $-CONH_2$, $-CONH$(alquil), $-CON$(alquil)(alquil), $-CO_2$(alquil), $-CO$(alquil), $-SO_{0-2}(C_1$-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo;

T se escoge de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi; y

R^B se escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

80. Un compuesto de la fórmula:



que se caracteriza porque

E representa $(CR^1R^2)_k$,

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y representan independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y

k es 0, 1, 2, o 3;

R^3 y R^4 independientemente presentan las mismas definiciones que R^5 y R^6;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

R^5 y R^6 se escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SO_{0-2}(R_{10})$, arilo carbocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, cuyo heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros en cada anillo, y en al menos uno de dichos anillos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbocíclico se sustituye opcionalmente

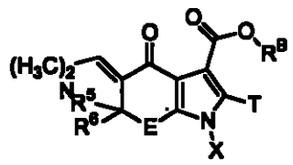
con 1, 2, ó 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R_{10} es independientemente un alquilo recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero ó 1 ó más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente escogidos de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, -COOH, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), -NHCO(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), $NHCO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO_2(C_1-C_6alquil), -$NHSO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), -SO_2NHCO(C_1-C_6alquil), -CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -$CONHSO_2$(C_1-C_6alquil), -$CONH_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO_2(alquil), -CO(alquil), -SO_{0-2}(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo;

T es escoge de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi; y

R^8 se escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo.

81. Un compuesto de la fórmula



que se caracteriza porque:

E representa $(CR^1R^2)_k$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y representan independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-

1338

C_6)alquilo; y

k es 0, 1, 2, o 3;

R^3 se escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo;

X se escoge de hidrógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

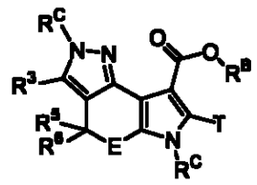
R^5 y R^6 se escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{10})$, $-COOH$, $-O(R_{10})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})(R_{10})$, $-NHCO(R_{10})$, $-N(R_{10})CO(R_{10})$, $-NHCO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})CO_2(R_{10})$, $-NHSO_2(R_{10})$, $-N(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-SO_2NHCO(R_{10})$, $-SO_2N(R_{10})CO(R_{10})$, $-CONHSO_2(R_{10})$, $-CON(R_{10})SO_2(R_{10})$, $-CONH_2$, $-CONH(R_{10})$, $-CON(R_{10})(R_{10})$, $-CO_2(R_{10})$, $-CO(R_{10})$, $-SO_{0-2}(R_{10})$, arilo carbocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, dicho heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y en al menos uno de dichos anillos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbocíclico se substituye opcionalmnete con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R_{10} es independientemente un alquilo recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero o 1 o más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente escogidos de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxil, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_6alquil), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), $-NHCO(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquil), $NHCO_2(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$CO_2(C_1$-C_6alquil), $-NHSO_2(C_1$-C_6alquil), $-N(C_1$-C_6alquil)$SO_2(C_1$-C_6alquil), $-SO_2N(C_1$-C_6alquil)$CO(C_1$-C_6alquil), $-SO_2NHCO(C_1$-C_6alquil),

-CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -CONHSO$_2$(C_1-C_6alquil), -CONH$_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO$_2$(alquil), -CO(alquil), -SO$_{0-2}$(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo; y

T se escoge de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y C_1-C_6 alcoxi.

82. Un compuesto de la fórmula



que se caracteriza porque:

E representa $(CR^1R^2)_k$, que se caracteriza porque

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y representan independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6alquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo; y

k es 0, 1, 2, o 3;

R^3 define lo mismo que R^5 y R^6;

R^5 y R^6 en forma conjunta forman un grupo de carbonilo; o

R^5 y R^6 se escogen independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, R_{10}, amino, C_1-C_6 haloalquilo, -NH(R_{10}), -N(R_{10})(R_{10}), -COOH, -O(R_{10}), -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NH(R_{10}), -SO$_2$N(R_{10})(R_{10}), -NHCO(R_{10}), -N(R_{10})CO(R_{10}), -NHCO$_2$(R_{10}), -N(R_{10})CO$_2$(R_{10}), -NHSO$_2$(R_{10}), -N(R_{10})SO$_2$(R_{10}), -SO$_2$NHCO(R_{10}), -SO$_2$N(R_{10})CO(R_{10}), -CONHSO$_2$(R_{10}), -CON(R_{10})SO$_2$(R_{10}), -CONH$_2$, -CONH(R_{10}), -CON(R_{10})(R_{10}), -CO$_2$(R_{10}), -CO(R_{10}), -SO$_{0-2}$(R_{10}), arilo carbocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, y heteroarilo, cuyo heteroarilo tiene de 1 a 3 anillos, 5 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y en al menos

uno de dichos anillos de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada arilo o heteroarilo carbocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de C_1-C_6 alquiloo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino;

R_{10} es un alquilo independientemente recto, ramificado, o cíclico, que contiene cero o 1 o más enlaces dobles o triples, y se sustituye opcionalmente con uno o más substituyentes independientemente escogidos de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, C_1-C_6alcoxi, -COOH, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)(C_1-C_6alquil), -NHCO(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), $NHCO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)CO_2(C_1-C_6alquil), -$NHSO_2$(C_1-C_6alquil), -N(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -SO_2N(C_1-C_6alquil)CO(C_1-C_6alquil), -SO_2NHCO(C_1-C_6alquil), -CON(C_1-C_6alquil)SO_2(C_1-C_6alquil), -CONHSO_2(C_1-C_6alquil), -$CONH_2$, -CONH(alquil), -CON(alquil)(alquil), -CO_2(alquil), -CO(alquil), -SO_{0-2}(C_1-C_6alquil), y C_3-C_7cicloalquilo; y

R^B se escoge de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo;

R^C se escoge independientemente en cada caso de t-butoxicarbonilo, fenilo, fenilsulfonilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, and etilcarbamoilo; y

T se escoge de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, (C_1-C_6)alquilo, y (C_1-C_6)alcoxi.

83. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 4, 9, 14, 18, 22, 26, 30, o 34, en donde Q es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo,

tiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, triazolilo(C_1-C_6)alquilo, piridazinilo, 2-oxo-3-hidropiridilo, oxazolo, oxadiazolilo, bencimidazol-5-il, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con grupos 1, 2 ó 3 seleccionados independientemente de
halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilo, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-C_6)alquil), C_1-C_6 alcoxicarbonilo((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquil), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, furanilo, (4-bencilpiperidinil)(C_1-C_6)alcoxi, (4-bencilpiperazinil)(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, trifluorometilo, C_1-C_6 haloalcoxi, 1,3-dioxolanilo, etil-metanosulfonilamino(C_1-C_6)alcoxi, 1,4-dioxepinilo, 1,4-dioxanilo, fenioxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquilo, imidazolilo, imidazolilo(C_1-C_6)alquilo, imidazolil(C_1-C_6)alcoxi, triazolil(C_1-C_6)alquilo benciloxi(C_1-C_6)alcoxi, piperidinil(C_1-C_6)alquilo piperazinil(C_1-C_6)alquilo morfolinil(C_1-C_6)alquilo, pirrolidinil(C_1-C_6)alquilo azetidinil(C_1-C_6)alcoxi, acetidinil(C_1-C_6)alquilo, C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquilo, C_1-C_6 alkanoil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxifenoxi, fenoxi substituido con halo(C_1-C_6)alquilo, tetrahidrofuraniloxi, oxetanil(C_1-C_6)alcoxi, oxetanil(C_1-C_6)alquilo, y 1-bencilimidazolil(C_1-C_6)alcoxi.

84. Un compuesto de confomridad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste del grupo de

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico fenilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico 2-fluoro-bencilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico bencilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico p-tolilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico m-tolilamida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico o-tolilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaçeno-8- ácido carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

{4-[(5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carbonil)-amino]-bencil}-metil- ácido carbámico ter-butil ester;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (4-metilaminometil-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido

carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida ;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida ;

4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (3,4-difluoro-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (4-trifluorometil-fenil)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-fluoro-fenil}-amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2-metoximetil-pirimidin-4-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (5-ter-butil-isoxazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido

carboxílico (1-metil-5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico tiazol-2-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (5-furan-2-il-1H-pirazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido arboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico piridin-3-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico quinolin-3-ilamida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico piridin-4-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico pirazin-2-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico piridin-2-ilamida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido

carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-amida;

5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (6-cloro-pirazin-2-il)-amida;

4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida.

85. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste de

3-Dimetilaminometil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

3-Dietilaminometil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8- ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-

1346

ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico p-tolilamida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metoximetil-pirimidin-4-il)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-amida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-2-ilamida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico quinolin-3-ilamida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-metil-fenil)-amida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirimidin-2-ilamida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida;

(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico p-tolilamida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-cloro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-

ácido carboxílico 4-fluoro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-4-ilamida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico pirazin-2-ilamida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico piridin-3-ilamida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-ácido carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico quinolin-3-ilamida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-metil- fenil)-amida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida.

86. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-metoximetil-pirimidin-4-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-

8-carboxílico (6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico pirimidin-2-ilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (1-metil-5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-

8-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico piridin-4-ilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico [6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico fenilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico [4-(2-propilaminoetoxi)fenil] amida;

ácido 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etoxifenil)amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-fluorofenil)amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-4-metoxifenil) amida;

ácido 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil)amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-4-isopropoxifenil)amida;

ácido 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico [4-(2-propilaminoetoxi)fenil] amida;

1352

ácido 4-metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico {4-[2-(4-bencilpiperidinil)etoxi]fenil} amida;

ácido 2,3-Bis-dimetilaminometil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluorofenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico o-tolilamida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico m-tolilamida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3,4-dimetil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-fluoro-4-metil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-

8-carboxílico (3-cloro-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3,4-difluoro-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-propil-fenil)-amida.

87. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2,5-dimetil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-5-metil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-fluoro-4-metil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-etil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-propil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2,3,4-trifluoro-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-

8-carboxílico (4-difluorometoxi-fenil)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-etoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-metoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico benzo[1,3]dioxol-5-ilamida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-cloro-piridazin-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3,4-dimetoxi-fenil)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-metil-quinolin-6-il)-amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-cloro-piridin-4-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-cloro-piridin-4-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 4,4-Dimetil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida;

ácido(R)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida;

ácido 5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido(S)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-propoxi-fenil)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (4-etoxi-3-fluoro-fenil)-amida;

ácido(R)- 4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-8-carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

ácido(R)-3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(R)-3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-propil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido(S)-4-Metil-5,6-Dihidro-4H-1,3a,6-triaza-as-indaceno-

8-carboxílico (5-propoxi-piridin-2-il)-amida.

88. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico fenilamida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido 9-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

1358

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-fluoro-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico {4-[2-(etil-metanosulfonil-amino)-etoxi]-fenil}-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-etilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida.

89. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

1359

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-cloro-piridin-2-íl)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico pirimidin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-4-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico o- tolil-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-bromo-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido Propil-(2-{5-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbamico tert- butil éster;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido Etil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-carbamico tert-butil éster.

90. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico benzo[1,3]dioxol-5-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-cloro-piridin-4-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-isopropoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-trifluorometoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-fenoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico (6-metoxi-pirazin-2-il)-amida.

91. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-bromo-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(1-etil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metoxi-piridin-2-il)-

amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1- carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridazin-3-ilamida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido 8-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etilamino-piridin-3-il)-amida.

92. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-*n*-propoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-oxazol-2-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-etoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etilamino-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico o-tolil-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,5-difluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etil-piridin-2-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico (5-cloro-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico benzo[1,3]dioxol-5-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-isopropoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-fenoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido Propil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-carbamico tert-butil éster;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-etoxi-3-fluoro-fenil)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [3-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida;

ácido Propil-(2-{4-[(3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-carbamico tert-butil éster;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico [3-fluoro-4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-etilamino-etoxi)-3-fluoro-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico {4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etoxi]-3-fluoro-fenil}-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-etil-1H-pirazol-4-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-propil-1H-pirazol-3-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [3-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridazin-3-ilamida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico quinolin-3-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(3-isopropoxi-propilamino)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-cloro-5-metil-piridin-3-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-bromo-piridin-3-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-bromo-piridin-3-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-cloro-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-cloro-2-metil-piridin-3-il)-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-etil-6-metil-piridin-2-il)-amida.

93. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico pirimidin-2-ilamida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico (3,5-dicloro-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(2,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,6-dimetil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenil]-amida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-

carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-fluoro-2-metil-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [2-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico 6-metil-piridazin-3-ilamida ;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,10-diaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [3-(2-oxo-butoxi)-fenil]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-oxazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-4-ilamida;

ácido 7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

1370

ácido 7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-metil-isoxazol-5-il)-amida;

ácido 7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (2-metil-pirimidin-4-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [1-(3-ciclobutilamino-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-4-ilamida;

ácido 7-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,8,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico [6-(3-dietilamino-propoxi)-piridin-2-il]-amida.

94. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida ;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [3-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida ;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-

ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-amida ;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-amida ;

ácido(R)-2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(tetrahidro-furan-3-iloxy)-fenil]-amida;

ácido(S)-2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico o-tolilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-

ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-metoxi-piridin-2-il)-amida;

ácido 2-(2-Hidroxy-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 2-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 2,3-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (1-metil-1H-pyrazol-3-il)-amida;

ácido 2,3-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 2-(2-Etilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida;

ácido 2-(2-Dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 2-(2-Dietilamino-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-1,2,7-

triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida.

95. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico fenil-amida;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (3-metoxi-fenil)-amida;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido Propil-(2-{4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]-azul-ene-9-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-carbamico tert-butil éster;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)amida;

ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-etoxi-piridin-2-il)-

amida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico 2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico pirazin-2-ilamida;

ácido 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-oxa-2,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (6-metil-piridin-2-il)-amida.

96. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(2-etilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido Etil-(2-{4-[(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carbonil)-amino]fenoxi}-etil)-carbamico tert-butil éster;

ácido(2-{4-[(2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-propil-carbamico a tert-butil éster;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [4-(3-imidazol-1-il-propoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico (4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico (4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-amida ;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico (1H-benzoimidazol-5-il)-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico {4-[2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [4-(2-propilamino-etoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Metil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico [4-(1-bencil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida;

ácido 2-Etil-5,6-Dihidro-4H-tiazolo[4,5-e]indolo-8-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-imidazo[4,5-e]indolo-8-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico acid(4-metoxi-fenil)amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (2-fluoro-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 2-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e] azuleno-9-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-1,3,7-triaza-ciclopenta[e] azuleno-9-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e] azuleno-9-carboxílico fenilamida;

ácido 2-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e] azuleno-9-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3-tia-1,7-diaza-ciclopenta[e]azuleno-9-carboxílico (1-metil-1H-pyrazol-3-il)-amida.

97. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (2,4-dicloro-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico acid (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (4-etoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico o-tolilamida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico pirazin-2-ilamida ;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (3-metoxi-fenil) amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (2,4-difluoro-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico p-tolilamida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (6-metoxi-piridin-3-il)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 2-Metoxi-7H-pirrolo[2,3-c][1,5]naftiridina-9-carboxílico isoxazol-3-ilamida.

98. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (1H-pirazol-3-il)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 5-Bencil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 5-Piridin-2-ilmetil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-2-ilamida;

ácido 5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico piridin-3-ilamida;

ácido 5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico (3-fluoro-fenil)-amida;

ácido 5-Metil-3,4,5,6-tetrahidro-3,5,10-triaza-benzo[e]azuleno-1-carboxílico isoxazol-3-ilamida.

99. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 83, cuya característica es que

E is $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; and

X y T son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

100. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 5, cuya característica es que E es metileno y R_3, R_4, R_5, y R_6 son hidrógeno.

101. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 83, cuya característica es que Q es fenilo, piridilo, pirimidinilo, 2-oxo-3-hidropiridilo, cada uno de los cuales es opcinalmente substituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccinados de

halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquil, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilamino, C_3-C_7 cicloalquilamino, C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_3)alquilamino, C_1-C_6 alcoxicarbonilamino(C_1-

C_6)alquil), C_1-C_6 alcoxicarbonil((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquil), C_1-C_6 alquilamino(C_1-C_6)alcoxi, furanil, (4-bencilpiperidinil)(C_1-C_6)alcoxi, (4-bencilpiperazinil)(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquil, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxi(C_1-C_6)alquilamino, morfolinil(C_1-C_6)alcoxi, trifluorometil, C_1-C_6 haloalcoxi, 1,3-dioxolanil, etil-metanosulfonilamino(C_1-C_6)alcoxi, 1,4-dioxepinil, 1,4-dioxanil, fenioxi, pirrolidinil(C_1-C_6)alcoxi, hidroxi(C_1-C_6)alquil, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_4 alquilamino(C_1-C_4)alquil, imidazolil, imidazolil(C_1-C_6)alquil, imidazolil(C_1-C_6)alcoxi, triazolil(C_1-C_6)alquil, benciloxi(C_1-C_6)alcoxi, piperidinil(C_1-C_6)alquil, piperazinil(C_1-C_6)alquil, morfolinil(C_1-C_6)alquil, pirrolidinil(C_1-C_6)alquil, azetidinil(C_1-C_6)alcoxi, azetidinil(C_1-C_6)alquil, C_1-C_4 alcoxi(C_1-C_4)alquilamino(C_1-C_4)alquil, C_1-C_6 alkanoil(C_1-C_6)alcoxi, C_1-C_6 alcoxifenoxi, fenoxi substituidos con halo(C_1-C_6)alquil, tetrahidrofuraniloxi, oxetanil(C_1-C_6)alcoxi, oxetanil(C_1-C_6)alquil, and 1-bencilimidazolil(C_1-C_6)alcoxi.

102. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 83, cuya característica es que

d es 0 o 1;

E es -N=CR^1-;

R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; and

X y T son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

103. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 102, cuya caracetrística es que d es 0; y R^1, R_3, R_4, R_5, y R_6 son hidrógeno.

104. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 83, cuya característica es que

d es 0 o 1;

E es -NR'-$(CR^1R^2)_k$;

R^3, R^4, R^5, y R^6, son independientemnete hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, o etoxi; y
X y T son independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

105. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 102, cuya característica es que d es 1; y R^1, R^2, R_3, R_4, R_5, y R_6 son hidrógeno.

106. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 combinado con por lo menos un portador o excipiente farmaceuticamente aceptable.

107. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de los receptores $GABA_A$, dicho método que comprende unir células que expresan dichos receptores con una solución que comprende un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 en una concentración suficiente para alterar de manera perceptible la electrofisiología de la célula, cuya característica es que una alteración perceptible de la electrofisiología de la célula indica una alteración de la actividad de transducción de señal de los receptores $GABA_A$.

108. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de los receptores $GABA_A$, dicho método comprende unir las células que expresan dichos receptores con una solución que comprende un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 en una concentración suficiente para alterar de manera perceptible la conductancia de cloruro in vitro de la célula que expresa los receptores $GABA_A$.

109. Un método de conformidad con la reivindicación 108 cuya característica es que la alteración perceptible de

la electrofisiología de la célula es un cambio en la conductancia del ion cloruro de la célula.

110. El método de la reivindicación 109 cuya característica es que la célula está expresando en forma recombinada un receptor $GABA_A$ heterólogo y la alteración de la electrofisiología de la célula se detecta por un registro intracelular o registro de abrazadera de parche.

111. El método de la reivindicación 110 cuya característica es que la célula es una célula neuronal que entra en contacto in vivo en un animal, la solución es un cuerpo líquido, y la alteración en la electrofisiología de la célula se detecta como un cambio que se presenta en el comportamiento del animal.

112. El método de la reivindicación 111 cuya característica es que el animal es un humano, la célula es una célula cerebral, y le fluido es un fluido cerebroespinal.

113. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de los receptores $GABA_A$, el método que comprende exponer las células que expresan receptores $GABA_A$ a un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 en una concentración suficiente para inhibir RO15-1788 uniendo *in vitro* a las células que expresan un receptor $GABA_A$ humano.

114. Un método para el tratamiento de ansiedad, depresión, desordenes del sueño, o demensia de Alzheimer que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la reivindicación 1 a un paciente que necesite dicho tratamiento.

115. Un método para demostrar la presencia de los receptores $GABA_A$ en muestras de células o tejidos, dicho método comprende

preparar una pluralidad de muestras células o tejidos que concuerdan,

preparar al menos una muestra de control al unir (bajo

condiciones que permiten la unión de RO15-1788 con los receptores $GABA_A$ en las muestras de células o tejidos) al menos una muestra de células o tejidos que concuerden (que no se hata unido anterirmente a ningún compuesto o sal de la reivindicación 1) con una solución de control que comprende una preparación perceptible etiquetada de un compuesto o sal seleccionado de la reivindicación 1 en una primera concentración molar medida, dicho solución de control además comprende una preparación no etiquetada del compuesto o sal seleccionado en una segunda concentración la molar medida, que es mayor a la primera concentración medida,

preparar al menos una primera muestra experimental al unir (bajo condiciones que permiten unir RO15-1788 con receptores $GABA_A$ en las muestras de células o tejidos) al menos una muestra de células o tejidos que concuerdan (que no se ha unido anteriormente con ningún compuesto o sal de la reivindicación 1) con una solución experimental que comprende la preparación etiquetada percetible del compuesto o sal seleccionado en la primera concentración molar medida, dicha solución experimental no comprende una preparación no etiquetada de un compuesto o sal de la reivindicación 1 en una concentración mayor o igual a la primera concentración medida;

lavar al menos una muestra de control para retirar el compuesto o sal seleccionado no unido para producir al menos una muestra de control lavada;

lavar al menos una muestra experimental para retirar un compuesto o sal seleccionado no unido para producir al menos una muestra experimental lavada;

medir la cantidad de de etiquetas perceptibles de los compuestos o sales seleccionados restantes etiquetados perceptiblemente unidos en al menos una muestra de control lavada;

medir la cantidad de etiquetas perceptibles de los

comuestos o sales seleccinados restantes etiquetados perceptiblemente unidos en al menos una muestra experimental lavada;

comparar la cantidad de etiquetas perceptibles medidas en cada una de al menos una muestra experimental lavada con la cantidad de etiquetas perceptibles medidas en cada una de al menos una muestra de control lavada

cuya característica es que una comparación que indica la detección de una cantidad mayor de etiquetas perceptibles en al menos una muestra experimental lavada a la cantidad detectada en alguna de al menos una muestra de control lavada demuestra la presencia de receptores $GABA_A$ en la muestra experimental.

116. El método de la reivindicación 115 en la que la muestra de células o tejidos es una sección de tejido.

117. El método de la reivindicación 115 en la que la etiqueta perceptible es una etiqueta radioactiva o una etiqueta directa o indirectamente luminescente.

118. El método de la reivindicación 115 en el que cada muestra de célula o tejido es una sección de tejido, la etiqueta perceptible es una etiqueta radioactiva o una etiqueta directa o indirectamente luminescente, y la etiqueta perceptible se detecta autoradiograficamente para generar un autoradiograma para al menos cada una de las muestras.

119. El método de la reivindicación 115 en el que cada medida del monto de etiqutas perceptibles en una muestra se lleva a cabo al observar los autoradiogramas y la comparación es una comparación de la densidad de exposición de los autoradiogramas.

120. Un paquete que comprende una composición farmaceutica de la reivindicación 106 en un contenedor y además comprende indicaciones que comprenden al menos una:

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre de un ansiedad, o

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre de depresión, o

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre de desordenes de sueño.

121. Un paquete que comprende una composición farmaceutica de la reivindicación 106 en un recipiente y además comprende indicaciones que comprenden al menos: instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre de demencia de Alzheimer o instrucciones para usar la composición para aumentar la cognición de un paciente.

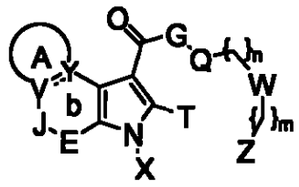
122. El uso de un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.

123. El uso del compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 para el tratamiento de ansiedad, depresión, un desorden de sueño, o demencia de Alzheimer.

1387

RESUMEN DE LA DIVULGACION

Lo que se divulga en el presente son compuestos heterociclicos de la fórmula



y sales farmaceuticamente aceptables de la misma cuya característica es que
las variables A, V, Y, J, E, X, T, G, Q, W, Z, b, n y m se definen en el presente. Estos compuestos son agonistas, antagonistas o agonistas invertidos altamente selectivos para los receptores cerebrales $GABA_A$ o pro-fármacos de agonistas, antagonistas o agonistas invertidos para los receptores cerebrales $GABA_A$.

KF-MG-LD-MM-MP/BM1044A1

4/6

NEUROGEN

ORIGINAL = Mar 22/02

MRE NIVEL 2004

1388

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by **Norman Goodman**

3 acting in the capacity of **County Clerk**

4 bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5 At Albany, New York 6 the 21st day of November 2001

7 by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8 No A-85700E

9 Seal/Stamp 10 Signature

Howard J Carr

Howard J Carr
Special Deputy Secretary of State

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12/DIC 2001

PABLO MENDEZ BAÑAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION No 01 12 01

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

04135589.RSL (REV 2/88)

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

1389

1389

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Pfizer Inc.

of/domiciliado (s) en
235 E. 42nd Street, 20th Floor

New York, New York 10017-5755, U.S.A.

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify acts done by representatives without a power.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
8th Day of October, 2001

in/en New York, NY, U.S.A.

Signature/Firma

J. Trevor Lumb
Asst. Gen. Patent Counsel

ESTADO DE BOGOTA, D.C. EL SUSCRITO FUNCIONARIO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 DIC 2001
PABLO MENDEZ BARAJAS

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-3 (MINUTA Nº 12.1.1.2.6 USA)

TRADUCCION No.: 01.121a
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

ocument as

1390

30, 1997

ndatence

int Power
rporation
entioned

y.

CLERK

State of New York
County of New York, ss.: NEW YORK COUNTY

255074 Form 1

I, NORMAN GODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Kay J. Waldron

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 16 2001

FEE PAID $3.00

TRADUCCION No.: 01-12/01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 DIC 2001

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

1397

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ___ días del mes de OCTUBRE de 19 2001

ante mí, Notario Público del Estado de Nueva York, NY EEUU

compareció(eron) personalmente J. Trevor Lumb

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 8th day of October, 2001

before me, a Notary Public of State of New York, NY, USA

personally appeared J. Trevor Lumb

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document and who has(have) legal capacity to execute it.

Roy F. Waldron
Notary Public, State of New York
No. 02WA6030057
Qualified in New York County
Commission Expires September 7, 20 05

Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 8 de Octubre de 19 2001

compareció(eron) ante mí J. Trevor Lumb

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

denominada Pfizer Inc.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

ARTICULOS DE CONSTITUCION, 30 OCTUBRE 1997

NOTIFICACION DE ACCION DEL COMITE ADMINISTRATIVO, 16 ENERO, 2001

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Pfizer Inc.

es una Sociedad/Compañía legalmente constituída y existente

de acuerdo con las leyes de Delaware, EEUU

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

Nueva York, NY EEUU

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) J. Trevor Lumb

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Nueva York

Estado Nueva York

Hoy 8 Octubre de 19 2001

COUNTY

Notario Público

*Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 8th day of October, 2001

appeared before me J. Trevor Lumb

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company

named Pfizer Inc

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Certificate of Incorporation, October 30, 1997

Notification of Corporate Management Committee Action, January 16, 2001

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Pfizer Inc

is a Corporation/Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of Delaware, USA

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

New York, NY, USA

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. (Mrs.)

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 DIC 2001

MENDEZ BARAJAS

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City New York

State New York

This 8th day of October, 2001

Roy F. Waldron
Notary Public, State of New York
No. 02WA6030057
Qualified in New York County
Commission Expires September 7, 20 0

Notary Public

*Documents must be identified with date and origin.

TRADUCCION No.: 01-12 61
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

1392

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01.12/01 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen las legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **PFIZER INC.**, domiciliada en 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York 10017-5755, Estados Unidos, otorga poder a **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.**) Dado y firmado el 8 de octubre de 2001 en Nueva York, Nueva York, EUA. (Firma ilegible), J. Trevor Lumb, Asistente General del Asesor de Patentes.

CERTIFICADO NOTARIAL -INDIVIDUO- otorgado en inglés y español certificando la firma de J. Trevor Lumb y su capacidad legal para otorgar el anterior poder. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello en tinta) Roy F. Waldron, Notario Público, Estado de Nueva York, No. 02WA6030057, Calificado en el Condado de Nueva York, Comisión expira el 7 de septiembre de 2005. (Sello seco ilegible).

CONSULADO DE COLOMBIA EN NUEVA YORK
DE CONFORMIDAD CON EL ARTICULO 251 DEL DECRETO 2733 DE 1959 DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 DIC 2001
PABLO MENDEZ BARAJAS
CONSUL

CERTIFICADO NOTARIAL -SOCIEDAD- otorgado en inglés y español referente a la existencia legal de **PFIZER INC.** Dado en la ciudad de Nueva York, en el Estado de Nueva York, el 8 de octubre de 2001. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello en tinta) Roy F. Waldron, Notario Público, Estado de Nueva York, No. 02WA6030057, Calificado en el Condado de Nueva York, Comisión expira el 7 de

septiembre de 2005. (Sello seco ilegible)

Estado de Nueva York) 255074

Condado de Nueva York) ss

Yo, NORMAN GOODMAN, Escribano de Condado y Escribano de la Suprema Corte del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de registro que por ley tiene un sello, POR EL PRESENTE CERTIFICO de acuerdo con la ley ejecutiva del Estado de Nueva York, que ROY F. WALDRON, cuyo nombre suscribe la declaración juramentada, declaración, certificado de reconocimiento o prueba adjunta, era en el momento de tomarla un NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Nueva York, debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, una comisión o certificado de su carácter oficial, con firma autógrafa, ha sido registrada en mi oficina; que estoy familiarizado con la escritura de dicho NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma del instrumento adjunto con su firma autógrafa depositada en mi oficina y creo que dicha firma es genuina.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 DIC 2001
PABLO MENDEZ BARAJAS

EN FE DE LO CUAL, he firmado e impuesto el sello oficial hoy 16 de noviembre de 2001.

(Firma facsimilar ilegible), Escribano de Condado y Escribano de la Corte Suprema, Condado de Nueva York. (Sello en tinta del Escribano de Condado).

1394

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Norman Goodman**

3. Actuando en su capacidad de **Escribano de Condado**

4. Lleva el sello/timbre del Condado de **Nueva York**

CERTIFICADO

5. En Nueva York, Nueva York.

6. el 21 de noviembre de 2001

7. Por el Subsecretario de Estado Especial, Estado de Nueva York

8. No. A-85700E.

9. Sello: EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA YORK.

10. Firma (Firma ilegible) Howard J. Carr, Subsecretari de Estado Especial

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 DIC 2001

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COLO 12889-801-001-1

ID. 5

DIC. 11/01

TRADUCCION No.: 0 2101

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Mar. 1982

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

María Elvira Martelo

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 11 DEC 2001

PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

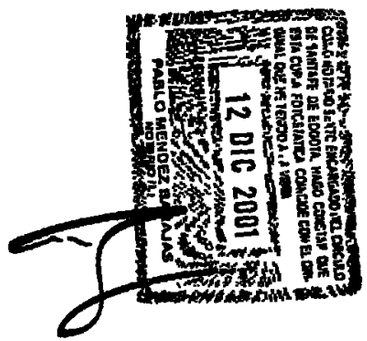
REGISTER[illegible]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL [illegible]

2001 DEC 11 A 11:29

[illegible]
NOTARIA APARECIDA D.C.
DO[illegible]
LAS [illegible]

[illegible]
NOTARIALIZACION
[illegible]TAPL De BOGOTA D.C.



CAVELIER
AB GAD S

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA B, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

395

Señora Jefe de la
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: PFIZER INC.

Poder conferido el: 08-10-2001

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERC, Abogado con Tarjeta Profesional N.º 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

GERMÁN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780

424

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 05 DIC. 2001

Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 4358019 28979240

y la(s) Libreta(s) Militar(es) 31929 80 882

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS

1396

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **DARLENE SUAREZ**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **May 18, 2001 to May 31, 2006**

CERTIFIED

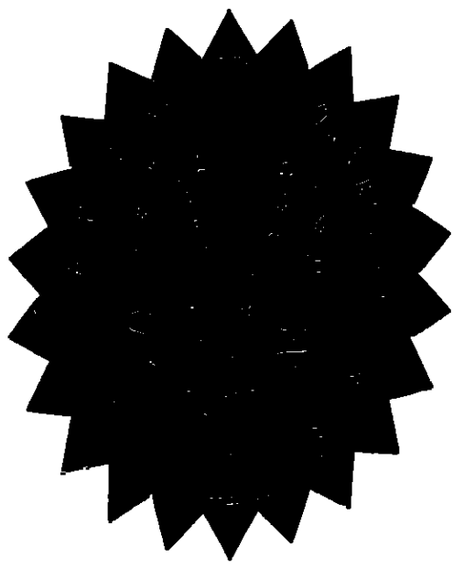
5. at Hartford, Connecticut

6. on **December 28, 2001**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ,** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2001-19118**

9. Seal :



10. Signature

Susan Bysiewicz

Secretary of the State

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 6 - COLOMBIA

1397

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
George Luke

Kevin Currie

domiciliado (s) en 1) 17 Vienna Lane, Clinton, Connecticut 06413, Estados Unidos de América

2) 35 Clear Lake Manor Road, North Brandford Connecticut 06471, Estados Unidos de America

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:
Compuestos Heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad Pfizer, Inc. y Neurogen Corporation

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en 235 E. 42nd. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017, EE.UU. y 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
George Luke

Kevin Currie

of 1) 17 Vienna Lane, Clinton, Connecticut 06413, U.S.A.

2) 35 Clear Lake Manor Road, North Branford Connecticut 06471, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
Hetrocyclic Compounds as Ligands of the $GABA_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer, Inc. and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of
Delaware, U.S.A.

domiciled in 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York 10017, U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405 U.S.A.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th day of December 2001

en/in Branford, Connecticut, U.S.A.

Firma
George Luke

Signature
Kevin Currie

© CAVELIER ABOGADOS
WP"ODERE-339

1398

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de diciembre de 2001
ante mí, Notario Público de Connecticut
compareció (eron) personalmente George Luke y Kevin Currie

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL

On this 10th day of December 2001
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared George Luke and Kevin Currie

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

☐☐ Notary Public Darlene Suarez

DARLENE SUAREZ
Notary Public, State of Connecticut
County of New Haven
My Commission Expires 5-31-06

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

1399

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Kyungae Lee

Manuka Ghosh

domiciliado (s) en 1) 6 Finch Lane, Guilford, Connecticut 06437, Estados Unidos de América

2) 211 E. Main Street, #83 Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Compuestos heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad Pfizer, Inc. y Neurogen Corporation

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en 235 E. 42nd. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017-5755 y

35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut, 06405, Estados Unidos de América todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Kyungae Lee

Manuka Ghosh

of 1) 6 Finch Lane, Guilford, Connecticut 06437, U.S.A..

2) 211 E. Main Street, #83 Branford, Connecticut 06405, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

Hetrocyclic Compounds as Liganda of the $GABA_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer, Inc., and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of Delaware, U.S.A.

domiciled in 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York, 10017-5755, U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut,,06405 U.S.A.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th day of December 2001

en/in Branford, Connecticut, U.S.A.

Firma — Kyungae Lee

Signature — Manuka Ghosh

© CAVELIER ABOGADOS

1400

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de diciembre de 2001
ante mí, Notario Público de Connecticut
compareció (eron) personalmente Kyungae Lee y Manuka Ghosh

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL

On this 10th day of December 2001
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared Kyungae Lee and Manuka Ghosh

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notary Public Darlene Suárez

DARLENE SUAREZ
Notary Public, State of Connecticut
County of New Haven
My Commission Expires 5-31-06

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

1401

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
George Maynard

Jun Yuan

domiciliado (s) en 1) 27 Glenwood Road, Clinton Connecticut 06413, Estados Unidos de América

2) 40 Spruce Hill Drive, Guilford, Connecticut 06437, Estados Unidos de América

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:
Compuestos Heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad Pfizer, Inc. y Neurogen Corporation

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos deAmérica

domiciliada en 235 E. 42nd Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017, Estados Unidos de América y 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América.
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
George Maynard

Jun Yuan

of 1) 27 Glenwood Road, Clinton, Connecticut 06413, U.S.A

2) 40 Spruce Hill Drive, Guilford, Connecticut 06437, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
Hetrocyclic Compounds as Ligands of the $GABA_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer, Inc. and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of Delaware, U.S.A.

domiciled in235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York, 10017, U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, U.S.A.
all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th day of December 2001
en/in Branford, Connecticut, U.S.A.

Firma
George Maynard

Signature
Jun Yuan

© CAVELIER ABOGADOS
WIPOIDERE-339

1402

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de diciembre de 2001
ante mí, Notario Público de Connecticut
compareció (eron) personalmente George Maynard y Jun Yuan
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL

On this 10th day of December 2001
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared George Maynard and Jun Yuan
to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

☐☐ Notary Public Darlene Suarez

DARLENE SUAREZ
Notary Public, State of Connecticut
County of New Haven
My Commission Expires 5-31-06

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

1403

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Linghong Xie

Zhe-Qing Wang

domiciliado (s) en 1) 136 Renee's Way, Guilford, Connecticut 06413, Estados Unidos de América

2) 15 Black Court, East Haven, Connecticut 06512, Estados Unidos de América

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:
Compuestos Heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad Pfizer, Inc. y Neurogen Corporation

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

domiciliada en 235 E. 42nd Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017, Estados Unidos deAmérica y 35 N.E.Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos deAmérica

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Linghong Xie

Zhe-Qing Wang

of 1) 136 Renee's Way, Guilford, Connecticut 06413, U.S.A.

2). 15 Black Court, East Haven, Connecticu 06512, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
Hetrocyclic Compounds as Ligands of the $GABA_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer, Inc., and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of
Delaware, U.S.A.

domiciled in 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York 10017, U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405 U.S.A.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th day of December 2001

en/in Branford, Connecticut, USA

Linghong Xie — Zhe-Qing Wang

Firma / Signature

Linghong Xie — Zhe-Qing Wang

1404

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de diciembre de 2001
ante mí, Notario Público de Connecticut
compareció (eron) personalmente Linghong Xie y
Zhe-Qing Wang
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL

On this 10th day of December 2001
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared Linghong Xie and
Zhe-Qing Wang
to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notary Public Darlene Suarez

DARLENE SUAREZ
Notary Public, State of Connecticut
County of New Haven
My Commission Expires 5-31-06

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

TRADUCCIÓN OFICIAL 002/2002 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLES REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO MEDIANTE RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

Documento de cesión en inglés y en español, por el cual George Luke y Kevin Currie domiciliados respectivamente en 1) 17 Vienna Lane, Clinton, Connecticut 06413, USA y 2) 35 Clear Lake Manor Road, North Branford Connecticut 06471, USA declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de **compuestos heterocíclicos como ligandos del receptor GABA$_A$** y que así mismo ceden sin limitaciones, en favor de PFIZER, INC y NEUROGEN CORPORATION, una empresa constituida y existente de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, y con domicilio en 235 E. 42ND. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017, EEUU y en 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, EEUU, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado hoy 10 de diciembre de 2001 en Branford, Connecticut, U.S.A. Firmado: George Luke y Kevin Currie.

Certificación notarial en inglés y en español por la cual se certifica que el 10 de diciembre de 2001 George Luke y Kevin Currie comparecieron personalmente y por la cual se certifica que ellas son las personas firmantes del documento precedente, quienes tienen capacidad para expedirlo. Firmado: Darlene Suarez Sello: DARLENE SUAREZ, notario público, estado de Connecticut, Condado de New Haven. Mi cargo vence el 31 de mayo de 2006.

Sello realzado: Darlene Suarez, notario público, Connecticut.

Documento de cesión en inglés y en español, por el cual Kyungae Lee y Manuka Ghosh domiciliados respectivamente en 1) 6 Finch Lane, Guildford, Connecticut 06437, Estados Unidos de América 2) 211 E. Main Street, #83 Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de **compuestos heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$** y que así mismo ceden sin limitaciones, en favor de PFIZER, INC y NEUROGEN CORPORATION, una empresa constituida y existente de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, y con domicilio en 235 E. 42ND. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017-5755, EEUU y en 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, EEUU, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado hoy 10 de diciembre de 2001 en Branford, Connecticut, U.S.A. Firmado: Kyungae Lee y Manuka Ghosh

Certificación notarial en inglés y en español por la cual se certifica que el 10 de diciembre de 2001 Kyungae Lee y Manuka Ghosh comparecieron personalmente y por la cual se certifica que ellas son las personas firmantes del documento precedente y tienen capacidad para expedirlo. Firmado: Darlene Suarez

Sello: DARLENE SUAREZ, notario público, estado de Connecticut, Condado de New Haven. Mi cargo vence el 31 de mayo de 2006.

Sello realzado: Darlene Suarez, notario público, Connecticut.

Documento de cesión en inglés y en español, por el cual George Maynard y Jun Yuan domiciliados respectivamente en 1) 27 Glenwood Road, Clinton, Connecticut 06413 USA y 2) 40 Spruce Hill Drive, Guilford, Connecticut 06437, USA declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de **compuestos heterocíclicos como ligandos del receptor GABA$_A$** y que así mismo ceden sin limitaciones, en favor de PFIZER, INC y NEUROGEN CORPORATION, una empresa constituida y existente de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, y con domicilio en 235 E. 42ND. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017-5755, EEUU y en 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, EEUU, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado hoy 10 de diciembre de 2001 en Branford, Connecticut, U.S.A. Firmado: George D. Maynard y Jun Yuan.

Certificación notarial en inglés y en español por la cual se certifica que el 10 de diciembre de 2001 George Maynard y Jun Yuan comparecieron personalmente y por la cual se certifica que ellas son las personas firmantes del documento precedente, quienes tienen capacidad para expedirlo. Firmado: Darlene Suarez Sello: DARLENE SUAREZ, notario público, estado de Connecticut, Condado de New Haven. Mi cargo vence el 31 de mayo de 2006.

Sello realzado: Darlene Suarez, notario público, Connecticut.

Documento de cesión en inglés y en español, por el cual Linghong Xie y Zhe-Qing Wang domiciliados respectivamente en 1) 136 Renee´s Way, Guildford, Connecticut 06413, USA y 2) 15 Black

Court, East Haven, Connecticut 06512, USA declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de **compuestos heterocíclicos como ligandos del receptor $GABA_A$** y que así mismo ceden sin limitaciones, en favor de PFIZER, INC y NEUROGEN CORPORATION, una empresa constituida y existente de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América, y con domicilio en 235 E. 42ND. Street, Piso 20, Nueva York, Nueva York 10017, EEUU y en 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, EEUU, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado hoy 10 de diciembre de 2001 en Branford, Connecticut, U.S.A. Firmado: Linghong Xie y Zhe-Qing Wang

Certificación notarial en inglés y en español por la cual se certifica que el 10 de diciembre de 2001 Linghong Xie y Zhe-Qing Wang comparecieron personalmente y por la cual se certifica que ellas son las personas firmantes del documento precedente, quienes tienen capacidad para expedirlo. Firmado: Darlene Suarez

Sello: DARLENE SUAREZ, notario público, estado de Connecticut, Condado de New Haven. Mi cargo vence el 31 de mayo de 2006.

Sello realzado: Darlene Suarez, notario público, Connecticut.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por DARLENE SUAREZ

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO,

4. en el estado de Connecticut, para el período entre el 28 de mayo de 2001 y el 31 de mayo de 2006

CERTIFICADO

5. en Hartford, Connecticut

6. el 28 de diciembre de 2001

7. por SUSAN BYSIEWICZ, Secretario del estado de Connecticut

8. Número 2001-19118

9. Sello:

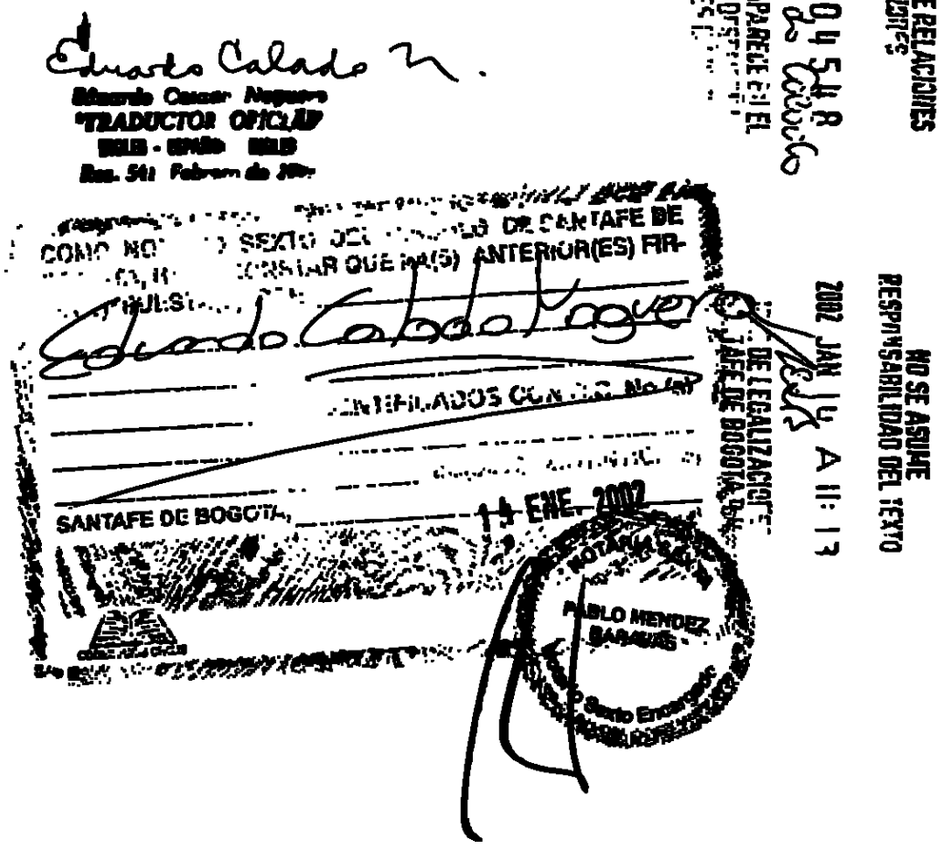
Sello realzado fijado sobre papel dorado brillante en forma de estrella oval

10. Firma: Susan Bysiewicz

WPCL002G ID 2995

COLO-12889-801-001-1

Bogotá, 11 de enero de 2002.



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SIGLO XXI
CARRERA 7ª No. 75-51
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

№05592

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

domiciliado (s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Art Nagel Art Nagel

Xiaojun Liu

of 1) 59 Inchcliffe Drive, Gales Ferry, New London County, Connecticut 06335, U.S.A

2) 242 Nautilus Drive, Apt. 210, New London, Connecticut 06320, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

Heterocyclic Compounds as Ligands of the $GABA_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer Inc. and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of Delaware, U.S.A.

domiciled in 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York, 10017 U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405 U.S.A.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21 March 2002

en/in Groton, Connecticut, USA

Both signatures at top of form.

Firma Art Nagel

Signature Xiaojun Liu

© CAVELIER ABOGADOS
WIPOUSER_330

Nº 05592

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ dias del mes de _____ de 200____
ante mi, Notario Publico de _____
comparecio (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

_____ Notario Publico

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 21st day of March 2002
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared ART NAGEL AND
Xiaojun Liu
to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Carol L Reinhart
Notary Public

CAROL L. REINHART
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 31, 2003

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6 the .....
7. by .....
8. No .....
9. Seal/stamp 10. Signature

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SEKI
CARRERA 7 No. 71-21
BOGOTA - COLOMBIA

Nº 05592

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

domiciliado (s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituída y existente de conformidad con las leyes del Estado de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Daniel Yohannes
Lawrence Albert Vicent
Lawrence Albert Vincent

of 1) 393 Pequot Avenue, New London, Connecticut 06320, U.S.A.
2) 115 Prospect Street, Moosup, Connecticut 06354, U.S.A.

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
Heterocyclic Compounds as Ligands of the GABA$_A$ Receptor

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Pfizer Inc. and Neurogen Corporation

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of the State of Delaware, U.S.A.

domiciled in 235 E. 42nd Street, 20th Floor, New York, New York, 10017, U.S.A. and 35 N.E. Industrial Road, Branford, Connecticut 06405 U.S.A.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21 March 2002

en/in Groton, Connecticut, USA

Both signatures at top of form.

Firma
Daniel Yohannes

Signature
Lawrence Albert Vincent

© CAVELIER ABOGADOS
WITPODER1-359

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200__
ante mí, Notario Público de _____
compareció (ecen) personalmente _____
_____
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

_____ Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL

On this 21st day of March 2002
before me, a Notary Public of Connecticut
personally appeared Daniel Johannes
and Lawrence Albert Vincent
to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

☐☐ Notary Public

CAROL L. REINHART
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 31, 2003

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
This public document
2. has been signed by .....
3 acting in the capacity of .....
4 bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7 by .....
8 No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

1414

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01063854 00000004 Folios: 443
Fecha (AMD): 2002-03-22 17:00:35
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 8001710001-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 22 - 15.716
FECHA : MARZO 5 DE 2002

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
CANCILLER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO SANTANDER	350 10119 6	379022	05/03/2002	18.250.960.00

C O N C E P T O

CANT.	REGISTROS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	70705 01-07	CAMBIO DE NOMBRE Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES 78.000.00
		TOTAL : $	78.000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Clo 12889-801-001-1

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia