



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05-77674
54. TÍTULO Compuesto de triazol útiles en terapia
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/55; 31/501; 31/4427
A61P29/00
71. SOLICITANTE Pfizer, inc
- DOMICILIO 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
E.U.A
74. APODERADO Carlos R. Olarte
22. BOGOTÁ, D. C., Agosto 5 de 2005

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Superintendencia y Comercio Folios: 337
Fecha: 2005-05-25 17:05:37
Trámite: 011 PCT-PROTENT 373 FASE "NCT" 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS REACCIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-09-05

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000432

Fecha Febrero 9, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/074291

Fecha Septiembre 2, 2004

4

Título (54) COMPUESTOS DE TRIAZOL UTILES EN TERAPIA.

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

A61K31/55 ; 31/501
A61P29/00 //31/4423

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

UK
UK

(32) Fecha

Febrero 19, 2003
Julio 23, 2003

(31) Número de Solicitud

0303852.8
0317227.7

5

Comprobante de pago No. 58.052

Fecha Agosto 4, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Invenor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

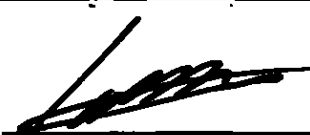
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/000432

JUSTIN STEPHEN BRYANS ✓

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

PATRICK STEPHEN JOHNSON ✓

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

RACHEL JANE RUSSELL

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

THOMAS RYCKMANS ✓

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Belga

ALAN STOBIE ✓

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

CHRISTOPHER PETER WAYMAN

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

54

NIT : 800176089-2

CONSIGNACION

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

DM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES NIL PESOS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

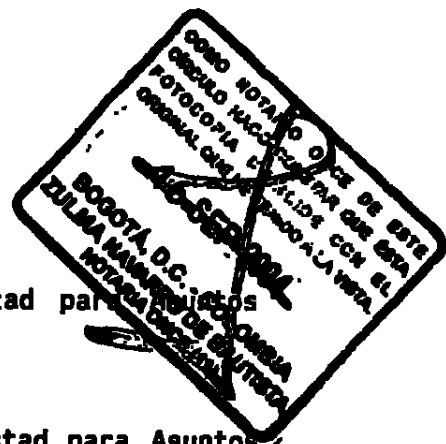
CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

Poder

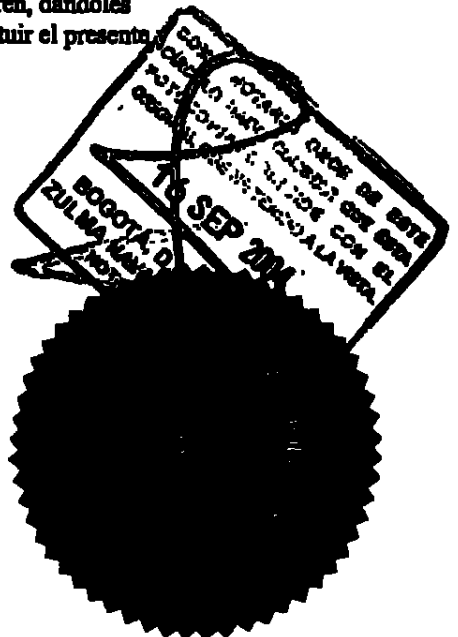
El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

New York, USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

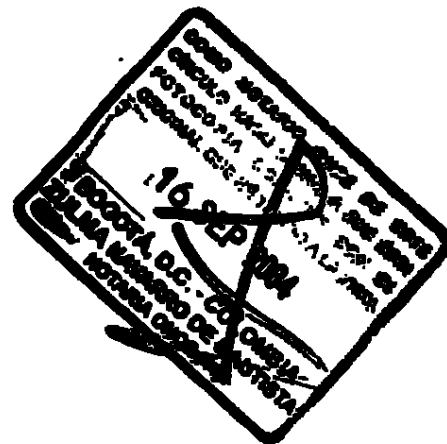
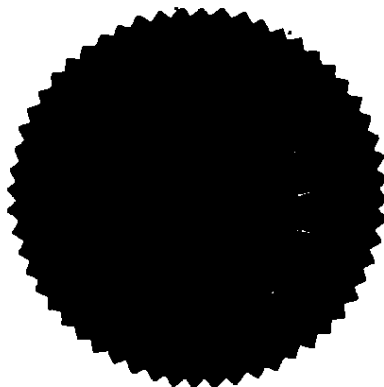
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of

July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENCALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

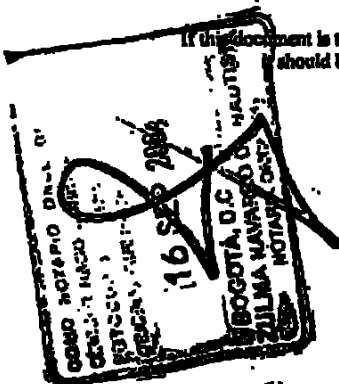
2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G210434**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 September 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/074291 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04,
A61K 31/55, 31/501, 31/4427, A61P 29/00, C07D 498/04,
401/04, 413/14, 498/04, 513/04, 487/04, 249/00, 243/00,
498/04, 267/00, 249/00, 487/04

[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/000432

(22) International Filing Date: 9 February 2004 (09.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0303852.8 19 February 2003 (19.02.2003) GB
0317227.7 23 July 2003 (23.07.2003) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB): PFIZER
INC. [GB/GB]; 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRYANS, Justin,
Stephen [GB/GB]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).
JOHNSON, Patrick, Stephen [GB/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB). RYCKMANS, Thomas [BE/GB];
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). STOBIE, Alan

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; C/o Wood, David, J.,
Pfizer Global Research And Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

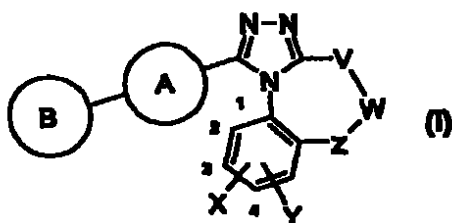
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY



(57) Abstract: A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable
derivative thereof, wherein V represents $-(CH_2)_n(O)_m$, $-CO-$, or $-CH(C_{1-4}$
alkyl)-; W is $-O-$, $-S(O)_n$, or $-N(R^1)-$; R^1 represents H, C_{1-4} alkyl, $(CH_2)_nCOR^2$,
 $CO(CH_2)_nNR^2R^3$, SO_2R^3 , $(C_{1-4})_nOR^2$, $(CH_2)_nNR^2R^3$, or $(CH_2)_nhet^1$; het^1
represents a saturated or unsaturated heterocycle of from 3 to 8 atoms
containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S, optionally
substituted with C_{1-4} alkyl; X and Y independently represent H, C_{1-4} alkyl,
halogen, OH, CF_3 , OCF_3 , OR^4 ; Z represents $-(CH_2)_n(O)_m$, $-CO-$ or $-CH(C_{1-4}$
alkyl)-; Ring A represents a 4-7 membered, saturated N-containing heterocycle, optionally substituted with OH, and in which
optionally at least one ring N is substituted with O; Ring B represents phenyl or a 4-7 membered unsaturated N-containing
heterocycle, optionally substituted with OH, halogen, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , and in which optionally at least one ring N is
substituted with O; R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-4} alkyl [optionally substituted with OH, halogen, $N(C_{1-4}$ alkyl), or C_{1-4}
alkyloxy], C_{1-4} alkyloxy, $N(C_{1-4}$ alkyl), or $[C_{3-8}$ cycloalkyl]; or R^2 and R^3 , together with the nitrogen atom to which they are
attached independently represent a heterocycle of from 3 to 8 atoms, optionally substituted with C_{1-4} alkyl; R^4 represents straight or
branched C_{1-4} alkyl, a and c independently represent 0, 1, or 2; b, e and g independently represent 0 or 1; d and f independently
represent 1 or 2; are useful in the treatment of dysmenorrhoea.

Triazole Compounds Useful In Therapy

This invention relates to novel compounds useful in therapy and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the
5 uses of, such derivatives.

Japanese patent application No. 09328484 describes triazole quinoxalines useful as anti-allergy and anti-inflammatory agents. Japanese patent application No. 09132578 describes triazole quinoxalines useful as anti-allergy and anti-inflammatory agents.
10 Japanese patent application No. 06135985 describes triazole quinoxalines useful for curing and preventing allergies, inflammation and PAF-associated diseases. Japanese patent application No. 06128262 describes triazole quinoxalines useful for intermediates of drugs and agrochemicals.

15 The compounds of the present invention have been found to have useful pharmaceutical properties. They may be used to treat aggression, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, anxiety disorder, asthma, atherosclerosis, autism, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), cataract, central nervous system disease, cerebrovascular ischemia,
20 cirrhosis, cognitive disorder, Cushing's disease, depression, diabetes mellitus, dysmenorrhoea (primary and secondary), emesis (including motion sickness), endometriosis, gastrointestinal disease, glaucoma, gynaecological disease, heart disease, intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), ischemia, ischemic heart disease, lung tumor, micturition disorder, mittelschmerz,
25 neoplasm, nephrotoxicity, non-insulin dependent diabetes, obesity, obsessive/compulsive disorder, ocular hypertension, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor, pulmonary disease, Raynaud's disease, renal disease, renal failure, male or female sexual dysfunction, septic shock, sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital tract infection or urolithiasis.

30

Particularly of interest are the following diseases or disorders:
anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation
35 (including rheumatoid arthritis), mittelschmerz, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor and Raynaud's disease.

In particular, they exhibit vasopressin antagonistic activity and can be used in the treatment of dysmenorrhoea (primary and secondary).

- 5 There is a high unmet need in the area of menstrual disorders and it is estimated that up to 90% of all menstruating women are affected to some degree. Up to 42% of women miss work or other activities due to menstrual pain and it has been estimated that around 600 million work hours a year are lost in the US as a result (costing around \$2 billion in lost productivity).

10

Menstrual pain in the lower abdomen is caused by myometrial hyperactivity and reduced uterine blood flow. These pathophysiological changes result in abdominal pain that radiates out to the back and legs. This may result in women feeling nauseous, having headaches and suffering from insomnia. This condition is called dysmenorrhoea and can

- 15 be classified as either primary or secondary dysmenorrhoea.

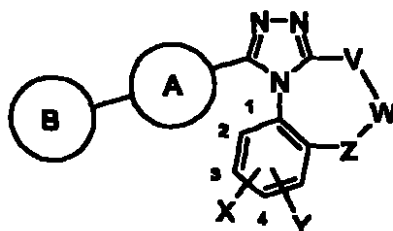
Primary dysmenorrhoea is diagnosed when no abnormality causing the condition is identified. This affects up to 50% of the female population. Where an underlying gynaecological disorder is present, such as endometriosis, pelvic inflammatory disease

20 (PID), fibroids or cancers, secondary dysmenorrhoea will be diagnosed. Secondary dysmenorrhoea is diagnosed in only approximately 25% of women suffering from dysmenorrhoea. Dysmenorrhoea can occur in conjunction with menorrhagia, which accounts for around 12% of referrals to gynaecology outpatients departments.

- 25 Currently, women suffering from primary dysmenorrhoea are treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) or the oral contraceptive pill. In cases of secondary dysmenorrhoea surgery may be undertaken to correct the underlying gynaecological disorder.

- 30 Women suffering from dysmenorrhoea have circulating vasopressin levels which are greater than those observed in healthy women at the same time of the menstrual cycle. Inhibition of the pharmacological actions of vasopressin, at the uterine vasopressin receptor, may prevent dysmenorrhoea.

According to the present invention there is provided a compound of formula (I),



(I)

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

5

V represents $-(CH_2)_a(O)_b-$, $-CO-$, or $-CH(C_{1-6} \text{ alkyl})-$;

W is $-O-$, $-S(O)_n-$, or $-N(R^1)-$

10

R^1 represents H, C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$, or $(CH_2)_d\text{het}^1$;

het^1 represents a saturated or unsaturated heterocycle of from 3 to 8 atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted with C_{1-6} alkyl;

15

X and Y independently represent H, C_{1-6} alkyl, halogen, OH, CF_3 , OCF_3 , or OR^4 ;

Z represents $-(CH_2)_d(O)_e-$, $-CO-$ or $-CH(C_{1-6} \text{ alkyl})-$;

20

Ring A represents a 4-7 membered, saturated N-containing heterocycle, optionally substituted with OH, and in which optionally at least one ring N is substituted with O;

Ring B represents phenyl or a 4-7 membered unsaturated N-containing heterocycle, optionally substituted with OH, halogen, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , and in which optionally at least one ring N is substituted with O;

25

R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-6} alkyl [optionally substituted with OH, halogen, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$ or C_{1-6} alkyloxy], C_{1-6} alkyloxy, $N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$, or $[C_{3-8} \text{ cycloalkyl}]$;

or R^2 and R^3 , together with the nitrogen atom to which they are attached independently represent a heterocycle of from 3 to 8 atoms, optionally substituted with C_{1-6} alkyl;

30

R^4 represents straight or branched C_{1-6} alkyl,

a and c independently represent 0, 1, or 2;

b, e and g independently represent 0 or 1;

d and f independently represent 1 or 2.

5

In the above definitions, halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo. Alkyl groups containing the requisite number of carbon atoms, except where indicated, can be unbranched or branched chain. Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Examples of alkyloxy include methoxy, ethoxy, n-propyloxy, i-propyloxy, n-butyloxy, i-butyloxy, sec-butyloxy and t-butyloxy.

10

Heterocycles included within the definition of "heterocycle" are pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, benzoxazolyl and quinoxalinyl, together with partially or fully saturated versions thereof as well as azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, oxazepanyl, and morpholinyl.

15

20 Preferred groups of compounds are those in which any one or more of the following apply:

(I) W is NR^1 ;

(II) R^1 is C_{1-6} alkyl, and more preferably methyl, i-propyl or n-butyl;

(III) R^1 is H;

25

(IV) R^1 is $(CH_2)_nhet^1$;

(V) het^1 is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidiny, oxazepanyl, pyrimidinyl, pyridinyl, thiazolyl, or imidazolyl, (optionally substituted with C_{1-6} alkyl)

(VI) R^1 is $CO(CH_2)_nNR^2R^3$;

30

(VII) R^2 is morpholinyl or pyrimidinyl (optionally substituted with C_{1-6} alkyl [optionally substituted with OH, halogen, $N(C_{1-6}alkyl)_2$ or $C_{1-6}alkyloxy$] or NMe_2).

(VIII) R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached represent morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, azetidiny, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl or piperidinyl (optionally substituted with C_{1-6} alkyl)

35

(IX) V is $-(CH_2)_n(O)_m$;

- (x) Z is $-(CH_2)_d(O)_e$;
- (xi) d is 1;
- (xii) e is 0;
- (xiii) f is 1;
- 5 (xiv) g is 0;
- (xv) X is H;
- (xvi) Y is in the 4-position of the phenylene ring (according to the numbering of formula (I)) to which it is attached;
- (xvii) Y is halogen, preferably chloro;
- 10 (xviii) Y is alkyloxy, preferably methoxy;
- (xix) Y is alkyl, preferably methyl;
- (xx) Y is CF_3 or OCF_3 ;
- (xci) Z is $(CH_2)_d(O)_e$;
- (xcii) e is 0;
- 15 (xciii) d is 1;
- (xciv) ring A is linked to ring B via a nitrogen atom in ring A;
- (xcv) ring A is piperidiny (optionally substituted with OH, and optionally at least one N is substituted with O);
- (xcvi) ring B is pyridiny (optionally substituted with one or more groups selected from OH, halogen, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , and optionally at least one ring N is substituted with O), preferably it is 2-pyridiny;
- 20 (xcvii) ring B is pyrimidiny (optionally substituted with one or more groups selected from OH, halogen, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , and optionally at least one ring N is substituted with O), preferably 2-pyrimidiny;
- 25 (xcviii) n is 1;
- (xcix) n is 2.

Preferred compounds according to the present invention are:

- 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridiny-4-yl)-5,6-dihydro-4H-
- 30 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride;
- 8-Chloro-5-isopropyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridiny-4-yl)-5,6-dihydro-4H-
- 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride;
- 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridiny-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone dihydrochloride;
- 35 8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridiny-4-yl)-5,6-
- dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

8-Chloro-5-methyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

5 13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6'}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene;

13-Chloro-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-8-oxa-2,4,5-triaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6'}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene;

10 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2-dimethylamino-ethanone;

[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-morpholin-4-yl-methanone;

(+) or (-) 8-Chloro-5-(4-methyl-morpholin-2-ylmethyl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

15 8-Chloro-5-pyrimidin-2-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide;

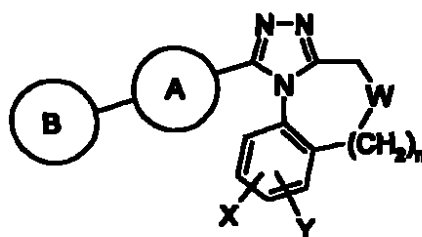
20 8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide;

13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,9-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6'}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene; and

13-Chloro-8-methyl-3-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6'}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene.

25

Alternatively there is provided a compound of formula (I^u).



(I^u)

W is O, S, or NR¹

30 R¹ represents H, C₁₋₈ alkyl, -(CH₂)_n-[C₂₋₈ cycloalkyl], phenyl, benzyl, pyridyl, pyrimidyl, -COR², -CO₂R², -CO-(CH₂)_n-NR²R³, -SO₂R², -(CH₂)_n-OR², -(CH₂)_n-NR²R³, or a saturated

12

heterocycle of from 3 to 8 atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N and S;

X and Y independently represent H, halogen, OH, CF₃, OCF₃, R⁴, -(CH₂)_n-CONR⁴R⁵, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_n-NR⁴SO₂Me, -(CH₂)_n-COR⁴, -(CH₂)_n-OCOR⁴, -
5 (CH₂)_n-NHCOR⁴, -(CH₂)_n-NR⁴COR⁵, -(CH₂)_n-OR⁶ or -(CH₂)_n-CO₂R⁶;

Ring A represents a piperidiny, piperaziny, pyrrolidiny or azetidiny group;

Ring B represents a phenyl, pyridiny or pyrimidiny group (optionally substituted with one
10 or more groups independently selected from halogen, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃, R⁷, and -(CH₂)_n-OR⁸);

R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷ independently represent H, straight or branched C₁₋₆ alkyl, -(CH₂)_n-[C₃₋₆ cycloalkyl], phenyl, benzyl, pyridyl or pyrimidyl;
15 or R² and R³, or R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom to which they are attached independently represent a heterocycle of from 3 to 8 atoms;

R⁶ and R⁸ independently represent H, straight or branched C₁₋₆ alkyl, -(CH₂)_n-[C₃₋₆ cycloalkyl], -(CH₂)_n-NR⁴R⁵, -(CH₂)_n-OR⁴, phenyl, benzyl, pyridyl or pyrimidyl;
20

n = 0, 1 or 2;

a, c, d and f are all independently selected from 0, 1, 2 or 3;
b and e are independently selected from 2 or 3.
25

Pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I) according to the invention include salts, solvates, complexes, polymorphs, prodrugs, stereoisomers, geometric isomers, tautomeric forms, and isotopic variations of compounds of formula (I). Preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) comprise
30 salts, solvates, esters and amides of the compounds of formula (I). More preferably, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) are salts and solvates.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid
35 addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, palmoate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, sulphate, D- and L- tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. A particularly suitable salt is the besylate derivative of the compounds of the present invention.

Suitable base salts are formed from bases, which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts see Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term "solvate" is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term "hydrate" is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components what may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be

12
13

ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable
5 derivatives include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labelled compounds of
10 formula (I).

As stated, the invention includes all polymorphs of the compounds of formula (I) as hereinbefore defined.

15 Also within the scope of the invention are so-called "prodrugs" of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as "prodrugs". Further information
20 on the use of prodrugs may be found in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing
25 appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties" as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

30

- (I) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkyl;
- (II) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an
35 ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and

- (III) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where $\text{R} \neq \text{H}$), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkanoyl.

- 5 Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Finally, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

10

Also within the scope of the invention are the metabolites of the compounds of formula (I) when formed in vivo.

- Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible, and where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') may occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

20

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counter ion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

25

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, fractional crystallisation and chromatography.

- 30 Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral syntheses from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral HPLC.

Alternatively, the racemate (or racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compounds of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-

35

B
14

phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallisation and one or both of the diastereomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

- 5 Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched
10 mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

15

The present invention also includes all pharmaceutically acceptable isotopic variations of a compound of the formula (I) one or more atoms is replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

20

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen such as ^2H and ^3H , carbon such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , nitrogen such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus such as ^{32}P , sulphur such as ^{35}S , fluorine such as ^{18}F , iodine such as ^{123}I and ^{125}I , and chlorine such as ^{36}Cl .

25

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

30

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

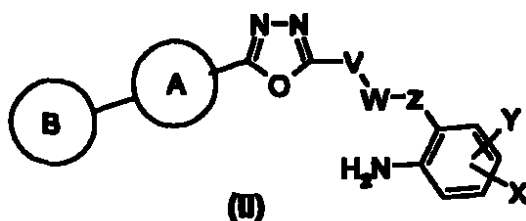
35

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

- 5 Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using appropriate isotopically-labelled reagents in place of the non-labelled reagent previously employed.
- 10 Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallisation may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone and d_6 -DMSO.

- According to the present invention there is also provided a process for the production of a
15 compound of formula (I), which comprises:

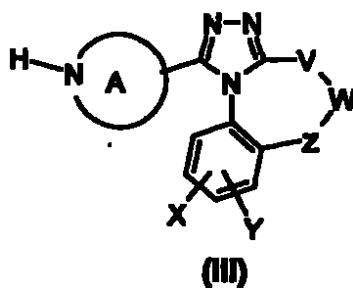
- a) reacting a compound of formula (II) with an acid catalyst



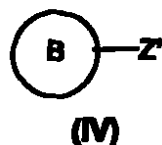
wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y, Z and n are as defined above;

20

- b) reacting a compound of formula (III)

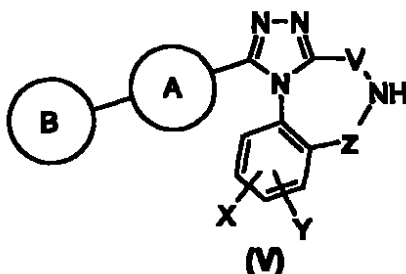


with a compound of formula (IV)



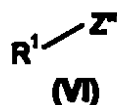
wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y, Z and n are as defined above, and Z' represents a leaving group such as halogen;

c) when W in compound (I) represents NR^1 , reacting a compound of formula (V)



5

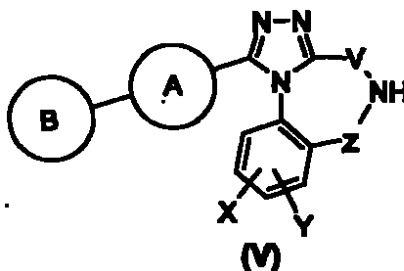
with a compound of formula (VI)



wherein rings A and B, and groups R^1 , V, X, Y, Z and n are as defined above, and Z'' represents a leaving group such as halogen; or

10

d) when W in compound (I) represents NR^1 , reacting a compound of formula (V)



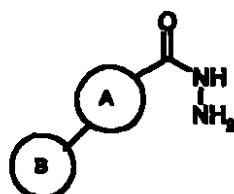
with a compound of formula (VII)



15 wherein rings A and B, and groups R^1 , V, X, Y, Z and n are as defined above;

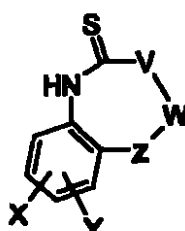
-14-

e) reacting a compound of formula (XIII)



(XIII)

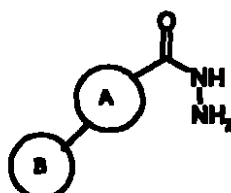
with a compound of formula (XXIV)



(XXIV)

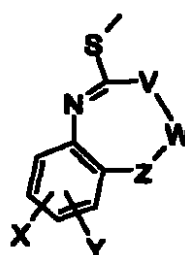
wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y and Z are as defined above;

f) reacting a compound of formula (XIII)



(XIII)

with a compound of formula (XXV)



(XXV)

wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y and Z are as defined above.

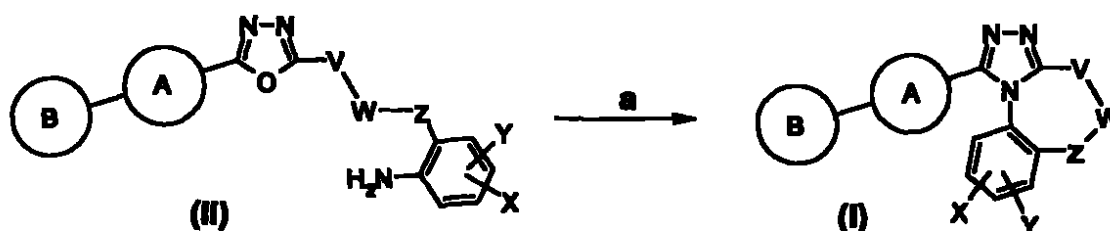
ib
16

Unless otherwise provided herein:

- WSCI means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;
DCC means N,N'-dicyclohexylcarbodiimide;
HOAT means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole;
5 HOBt means 1-hydroxybenzotriazole hydrate;
PyBOP® means Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphate;
PyBrOP® means bromo-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluoro phosphate;
HBTU means O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-
10 phosphate.
Mukaiyama's reagent means 2-chloro-1-methylpyridinium iodide;
KHMDS means potassium bis(trimethylsilyl)amide;
Hünig's base means N-ethyldiisopropylamine;
Et₃N means triethylamine;
15 NMM means N-methylmorpholine;
HMDS means hexamethyldisilazane
BINAP means 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl;
Dba means dibenzylideneacetone;
Boc means tert-butoxycarbonyl;
20 CBz means benzyloxycarbonyl;
p-TSA means p-toluenesulphonic acid
TBAF means tetra-butyl ammonium fluoride
MeOH means methanol, EtOH means ethanol, and EtOAc means ethyl acetate;
THF means tetrahydrofuran, DMSO means dimethyl sulphoxide, and DCM means
25 dichloromethane, DMF means N,N-dimethylformamide, NMP means N-methyl-2-pyrrolidinone;
AcOH means acetic acid, TFA means trifluoroacetic acid;
Me means methyl, Et means ethyl;
Cl means chloro; and
30 OH means hydroxy.

The following schemes illustrate the preparation of compounds of the formula (I), throughout which Rings A and B, and groups V, W, X, Y, and n are as defined above unless otherwise stated. (I') represents (I) when W is NR¹.

-18-



Scheme 1.1

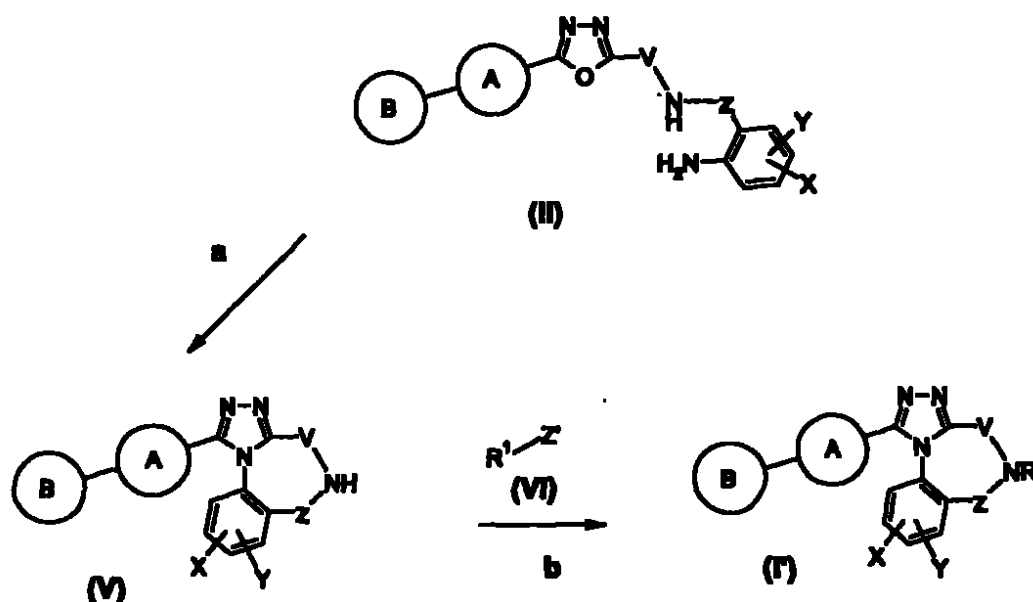
Step (a): Oxadiazole (II) is reacted with an acid catalyst to give the compound of formula (I). Typically the reaction is carried out by heating the starting materials to elevated temperatures, such as 50-150°C, for 1 to 48 hours with a suitable acidic catalyst such as p-TSA, trifluoroacetic acid or Lewis acid catalyst such as magnesium chloride, optionally using a solvent such as xylene, toluene or tetrahydrofuran.

Preferred conditions are:

amine (II) and cat. P-TSA, in xylene at 140°C for 48 hours; or

amine (II), trifluoroacetic acid in tetrahydrofuran at 60°C for 24 hours.

When $W = NR^1$, then:



Scheme 1.2

15 Z' is OH or halo, typically Cl

Compounds suitable for use as compound (VI) are commercially available or are known in the literature.

20 Step (b): The reaction of amine (V) with compound (VI) can be carried out by standard methods.

When $R^1 = (CH_2)_nCOR^2$, $CO(CH_2)_nNR^2R^3$, SO_2R^2 then, typically, the coupling may be undertaken by using:

5 (I) an acyl/sulphonyl/ chloride (VI) + amine (V) with an excess of acid acceptor, in a suitable solvent; or

(II) an acid (VI) with a conventional coupling agent + amine (V), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent; and

(III) when R^1 represents an aryl group, an aryl halide (VI) + amine (V), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent.

10

Typically the conditions are as follows:

Acylation/Sulphonylation, $Z=Cl$

(I) An excess of acyl/sulphonyl chloride (VI) (generated in-situ), 1 eq. of amine (V), optionally with an excess of 3° amine such as Et_3N , Hünig's base or NMM, in DCM or
15 THF, without heating for 1 to 24 hours.

The preferred conditions are:

Amine (V), 1.1-3.0 eq. acid/sulphonyl chloride (VI), 1.5-3 eq. NMM, Et_3N or pyridine in DCM at room temperature for 1-16 hours.

20 Amide Bond Formation, $Z=OH$

(II) Excess acid (VI), WSCDI /DCC and HOBT/HOAT, 1 eq. of amine (V), with an excess of NMM, Et_3N , Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at room temperature for 4 to 48 hours; or

excess acid (VI), PYBOP®/PyBOP®/Mukaiyama's reagent/HBTU, 1 eq. of amine
25 (V), with an excess of NMM, Et_3N , Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at room temperature for 4 to 24 hours.

The preferred conditions are:

amine (V), 2 eq. HBTU, 2eq acid (R^1OH) in DCM at room temperature for 18 hours;
or

30 amine (V) HOBT, WSCDI, Et_3N , in DCM at room temperature for 18 hours.

Arylation ($R^1 = \text{Aryl, heteroaryl}$), $Z' = \text{halo}$

- (iii) Arylation of compound (V) can be carried out by a palladium catalysed cross-coupling reaction using a suitable base (*t*-BuONa), a catalytic amount of suitable additive such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and a suitable palladium catalyst in toluene at elevated temp for 1 to 24 hours under an inert atmosphere, to give compound (I'). Alternatively compound (I') can be prepared by reaction of the amine (V) with compound (VI) by heating at elevated temperature, such as 50°C-140°C, in a suitable solvent such as DMF, NMP or 1,4-dioxan for about 1-48 hours with a base such as potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate or Hünig's base.

10

Preferred conditions are:

1-2.5 eq. halide (VI), 1-2 eq. potassium carbonate in N,N-dimethylformamide at 50-95 °C for 4-18 hours; or

- 1-2.5 eq. halide (VI), 2-3 eq. Hünig's base, in 1,4-dioxan or NMP at reflux for 18-48 hours; or

- 1 eq. halide (VI), 3.5 eq. NaOt-Bu, 0.08eq BINAP, 0.4 eq. Pd(dba)₃ in toluene for 8 hours at 70°C.

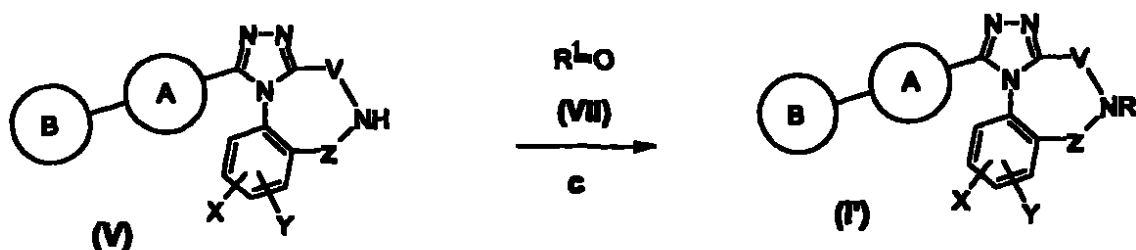
Alkylation ($R^1 = \text{substituted alkyl}$), $Z' = \text{halo, preferably Br or Cl}$

- Alkylation of compound (V) can be performed by reaction with a suitable alkylating agent, R^1Z' in the presence of a suitable tertiary amine (NMM, Et₃N or Hünig's base) or alkali metal base (K₂CO₃, Cs₂CO₃) in a suitable solvent (MeCN, DMF), at about room temperature.

The preferred conditions are:

- amine (V) R^1Z' , excess K₂CO₃ or Hünig's base in DMF for 18 hours at room temperature.

Alternatively, compounds (I') may be prepared by the route shown below in Scheme 1.3.



30

Scheme 1.3

18

Compounds suitable for use as compound (VII) are commercially available or are known in the literature.

Step (c): Amine (V) is reacted with an excess of aldehyde/ketone (VII) in the presence of a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride, to give the compound of formula (I'). This reaction may be carried out by:

stirring the starting materials at temperatures such as 20°C-80°C for 1 to 48 hours in a suitable solvent such as dichloromethane, or

heating amine (V) with excess compound (VII) with a suitable Lewis acid catalyst such as titanium tetrachloride or titanium tetraisopropoxide at temperatures such as 50°C-100°C in a suitable solvent such as dichloroethane or ethanol for 1-18 hours, followed by reduction of the intermediate imine/iminium species with a suitable reducing agent, such as sodium borohydride, or hydrogenolysis over a suitable catalyst, such as platinum oxide or palladium on carbon.

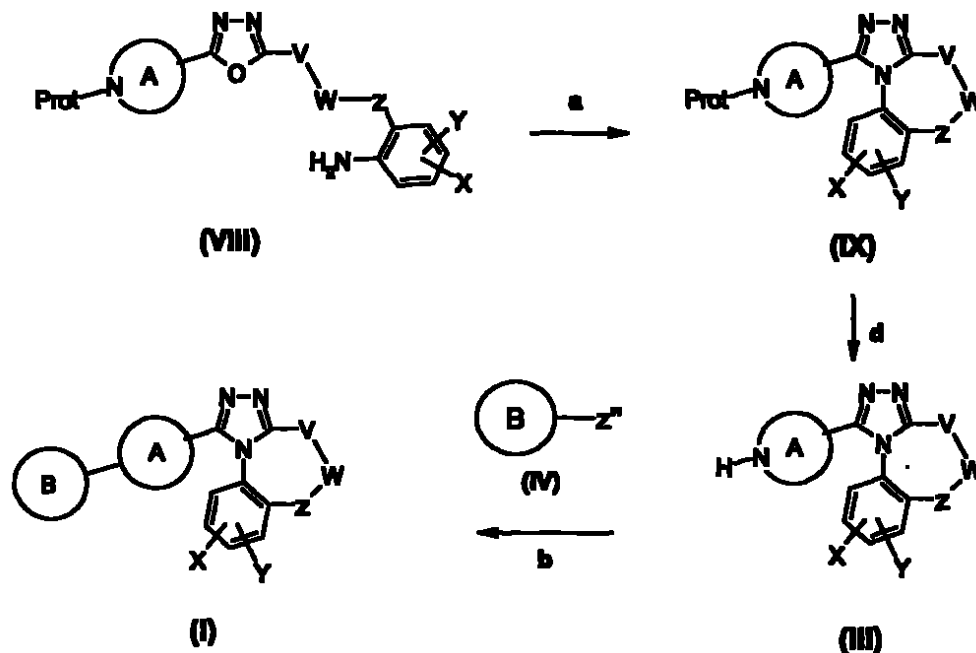
15

Preferred conditions are:

amine (V), 1-1.5 eq. aldehyde/ketone (VII), 1-2.0 eq. sodium triacetoxy borohydride in dichloromethane, optionally in the presence of AcOH at room temperature for 2 hours.

20

When ring B is linked to ring A via an N atom, and W represents O or S then:



Scheme 2.1

Prot represents a suitable protecting group for nitrogen, for example Boc, CBz or Allyl carbamate. Standard methodology for nitrogen protecting groups is used, such as that found in textbooks (e.g. "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz). Z' represents a leaving group such as halogen.

5

Compounds suitable for use as compound (IV) are commercially available or are known in the literature.

Arylation of compound (III) can be carried out as described in Step (b) above.

10 Preferred conditions are:

1-2.5 eq. halide (IV), 1-2 eq. potassium carbonate in N,N-dimethylformamide at 50°C for 4-18 hours; or

1-2.5 eq. halide (IV), 2-3 eq. Hünig's base, in 1,4-dioxane or NMP at reflux for 18-48 hours; or

15 1 eq. halide (IV), 3.5 eq. NaOt-Bu, 0.08eq BINAP, 0.4 eq. Pd(dba)₃, in toluene for 8 hours at 70°C.

Step (d): Deprotection of compound (IX) is undertaken using standard methodology, as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz".

20 When Prot is Boc, the preferred methods are:

hydrogen chloride in a suitable solvent such as 1,4-dioxane at room temperature for 1-18 hours; or

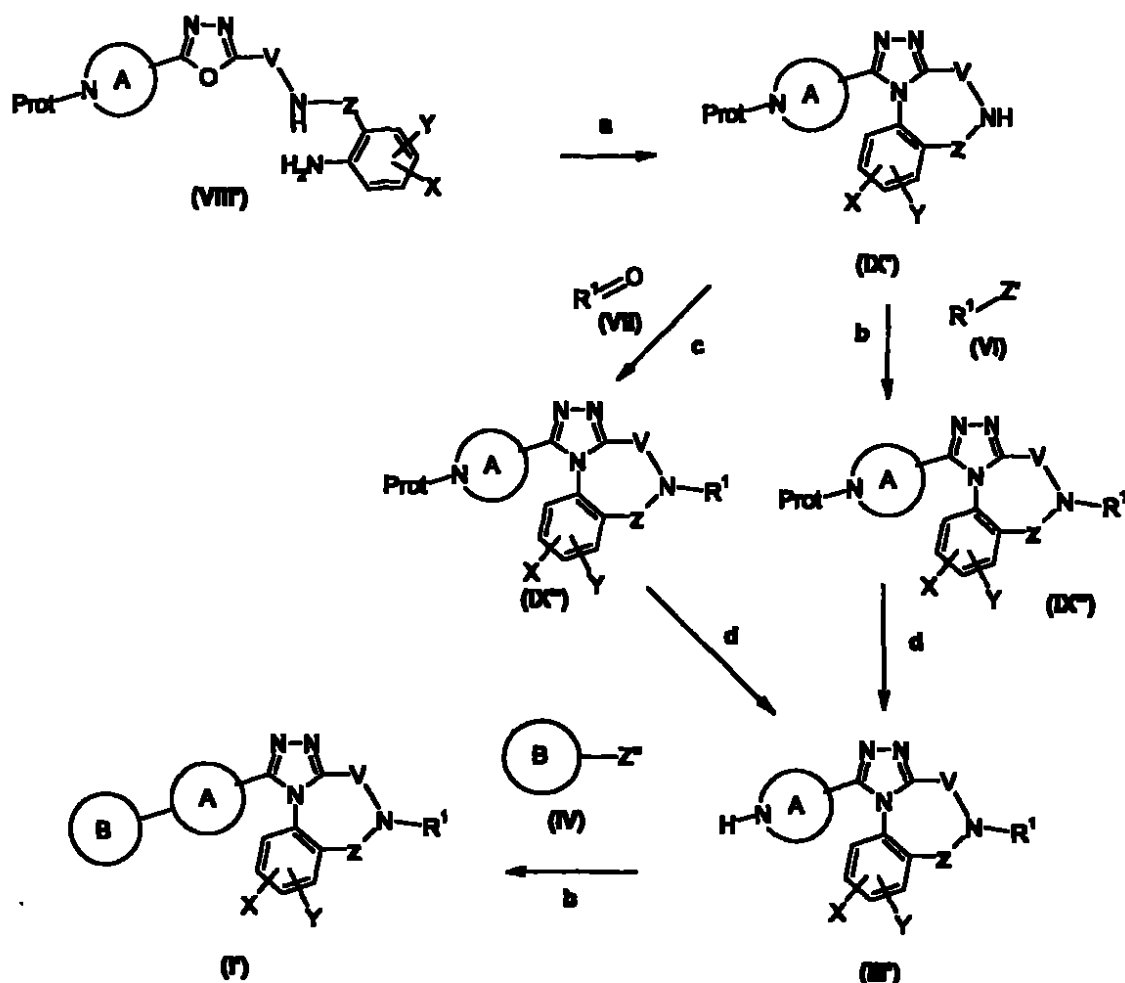
a solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane for 1-2 hours.

25 When Prot is CBz, the preferred method is hydrogenolysis using a suitable palladium catalyst in a solvent such as ethanol.

When Prot is an allyl carbamate, preferred conditions are thiobenzoic acid and a suitable palladium catalyst such as Pd₂(dba)₃ with a suitable phosphine additive such as 1,4-

30 bis(diphenylphosphino)butane in tetrahydrofuran for 20 minutes.

When ring B is linked to ring A via an N atom, and W represents NR^1 then:



Scheme 2.2

5 Prot represents a suitable protecting group for nitrogen, for example Boc, CBz or Allyl carbamate. Standard methodology for nitrogen protecting groups is used, such as that found in textbooks, (e.g. "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz).

10 Z' represents a leaving group (typically Cl or OH). Z'' represents halo (typically Cl).

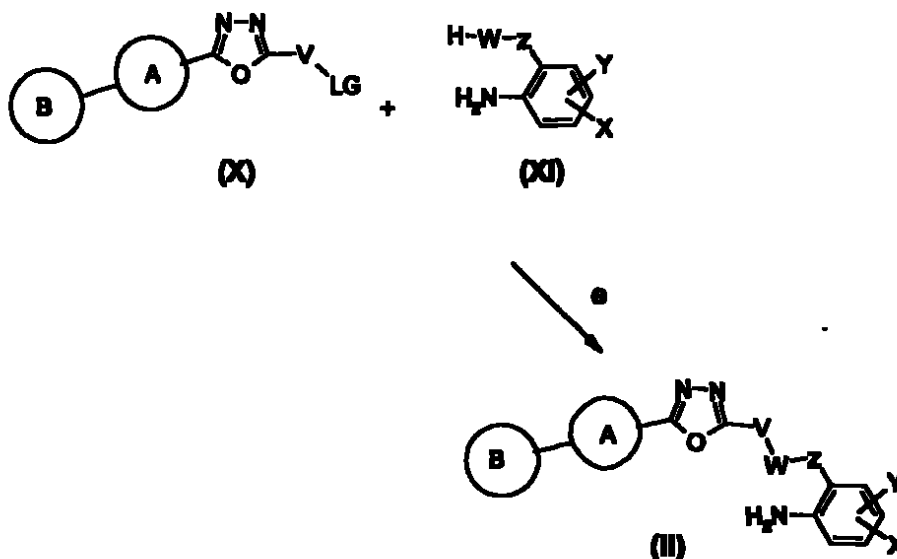
Compounds suitable for use as compound (IV) are commercially available or are known in the literature.

15 Compound (IX'') typically can be prepared from compound (IX') using the methodology described in Step (b) and Step (c) above.

Compound (III') typically can be prepared from compound (IX'') using the methodology described in Step (d) above.

Compounds (I') typically can be prepared by arylation of compounds (III') using the methodology described in Step (b) above.

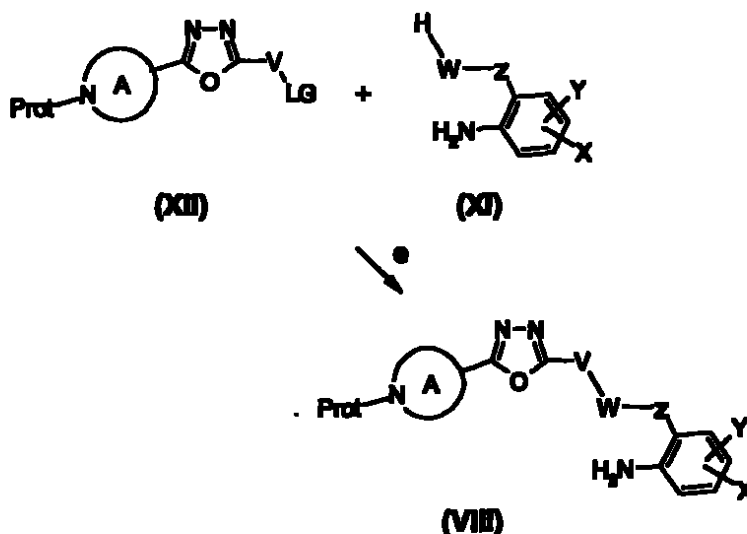
- 5 Compounds suitable for use as compounds (II) and (VIII) are known in the literature or can be prepared as shown in Schemes 3.1, 3.2 and 3.3 below.



LG represents a leaving group, typically halo, and preferably chloro or bromo.

Scheme 3.1

- 10 When rings A and B are linked through an N atom then:



LG is a leaving group, typically halo, and preferably chloro or bromo

Scheme 3.2

Compounds suitable for use as compounds (XI) are known in the literature or can be

- 15 prepared using standard methodology: for example, reduction of benzoic acids (see

19
20

preparation 7 below) or benzonitriles (see preparation 10 below) or nitrobenzenes (preparations 57 and 58).

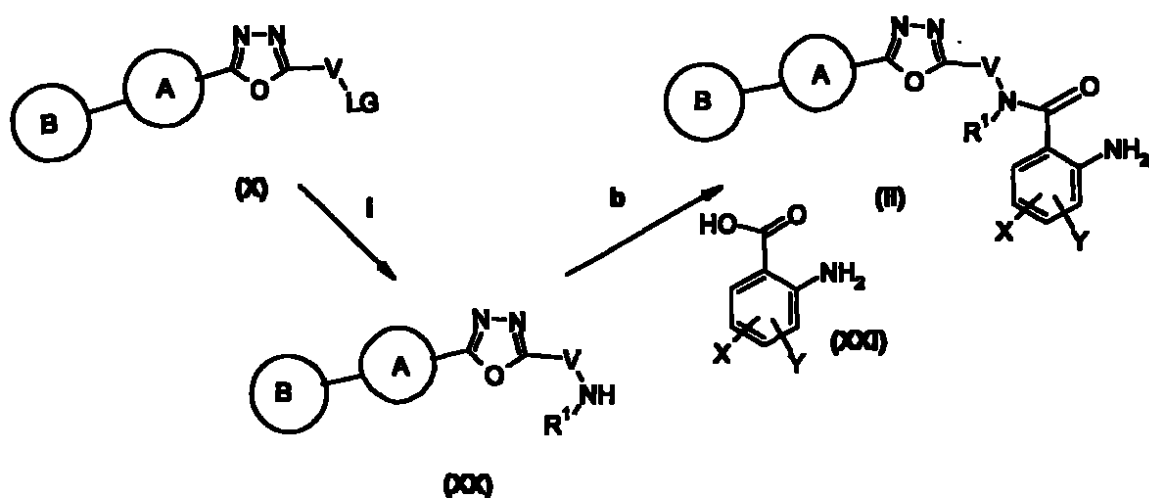
When W represents NR^1 :

- 5 **Step (e):** Compound (X)/(XII) is reacted with an excess of compound (XI) to give compound (II)/(VIII) respectively, optionally in the presence of an excess of base, such as triethylamine, Hünig's base or NMM or potassium carbonate as proton acceptor, optionally in the presence of a catalyst (e.g. NaI) in a suitable high boiling solvent such as THF, Toluene or DMF at temperatures from 50°C to 100°C for 1 to 48 hours.
- 10 Preferred conditions are:
- 2.5 eq. of compound (XI) in THF at 50°C for 48 hours; or
- 1.1eq compound (XI) 1.1eq NMM or K_2CO_3 , 0.5 eq. NaI in THF at 50°C.

When W represents O or S:

- 15 **Step (e):** Compound (X)/(XII) is reacted with an excess of compound (XI) in the presence of a base such as sodium hydride, potassium hexamethyldisilazide, "butyl lithium or isopropyl magnesium chloride, in a suitable solvent such as THF, Toluene or NMP at temperatures from 0°C to 50°C for 1 to 24 hours, to give compound (II)/(VIII) respectively.
- Preferred conditions are:
- 20 1.1-3 eq. of compound (XI) and 1.1-2.5 eq. of NaH in THF at 20°C for 2 hours.

When $W = \text{NR}^1$, and $Z = \text{CO}$ then



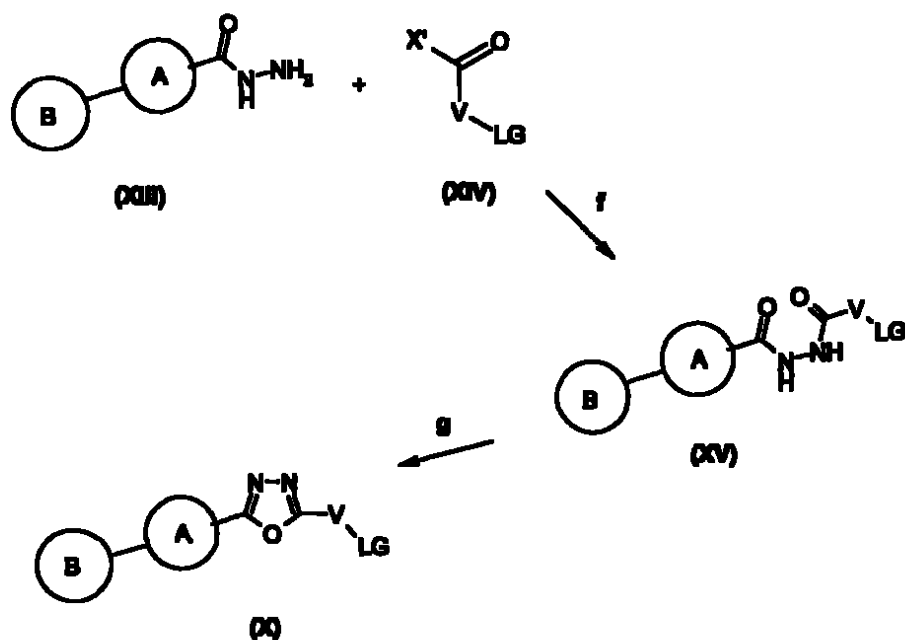
Scheme 3.3

- 25 **Step (I):** Amine (XX) may be prepared by amination of compound (X) with the amine R^1NH_2 in a solvent such as ethanol or tetrahydrofuran at 25-75°C for 5-72 hours.
- Preferred conditions are:

Compound (X), excess of R^1NH_2 in ethanol and THF at room temperature for about 72 hours.

Compound (II) may be prepared by coupling of the amine (XX) with the acid (XXI) according to the procedure described previously in step (b).

Compounds suitable for use as compounds (X) and (XII) are known in the literature or can be prepared as shown in Schemes 4.1 and 4.2.



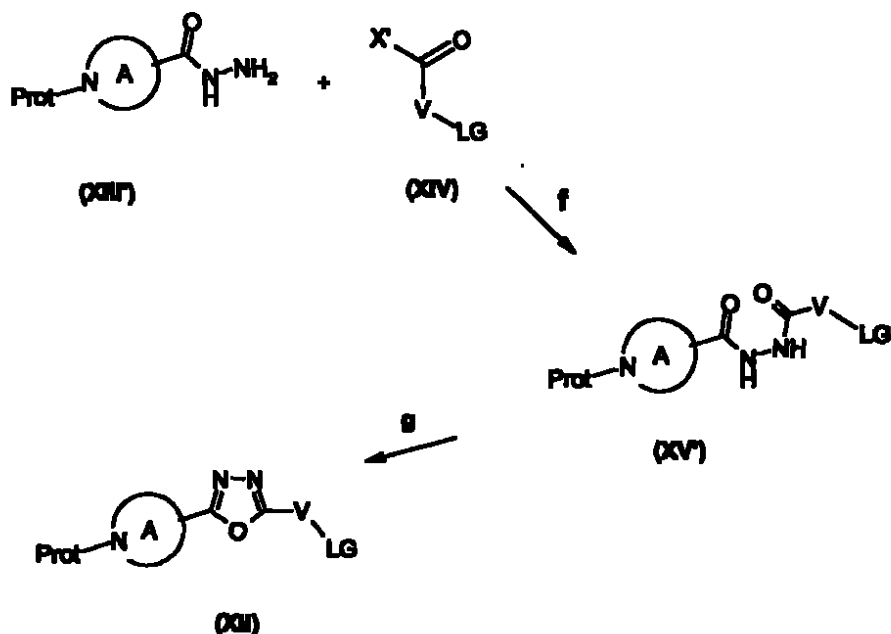
10

Scheme 4.1

X' represents OH or halo, and preferably represents Cl. LG represents a leaving group, typically halo, and preferably chloro or bromo

20
21

When rings A and B are linked through an N atom then:



Scheme 4.2

X' represents OH or halo, and preferably represents Cl. LG is a leaving group, typically halo, and preferably chloro or bromo

Compound (XIV) is either commercially available or is known in the literature.

Step (f): The reaction of hydrazide (XIII/XIII') with compound (XIV) can be carried out by standard methods.

Coupling may be undertaken by using either:

- (i) an acyl chloride (XIV) + hydrazide (XIII/XIII') with an excess of acid acceptor in a suitable solvent; or
- (ii) acid (XIV) with a conventional coupling agent + hydrazide (XIII/XIII'), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent.

Typically the conditions are as follows:

- (i) acid chloride (XIV) (generated in-situ), an excess of hydrazide (XIII/XIII'), optionally with an excess of 3° amine such as Et₃N, Hünig's base or NMM, in DCM or THF, without heating for 1 to 24 hours; or
- (ii) acid (XIV), WSCDI /DCC and HOBT /HOAT, an excess of hydrazide (XIII/XIII'), with an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at room temperature for 4 to 48 hours; or

(ii) acid (XIV), **PYBOP[®]/PyBrOP[®]/Mukaiyama's reagent**, an excess of hydrazide (XIII/XIII'), with an excess of NMM, Et₃N, Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at room temperature for 4 to 24 hours.

5 The preferred conditions are:

Hydrazide (XIII/XIII'), 1.5 eq. chloro acetyl chloride (XIV), 1.5 eq. NMM in DCM at room temperature for 16 hours.

10 Step (g): Cyclisation of compound (XV/XV') is carried out under suitable dehydrating conditions, at elevated temperatures for up to 18 hours.

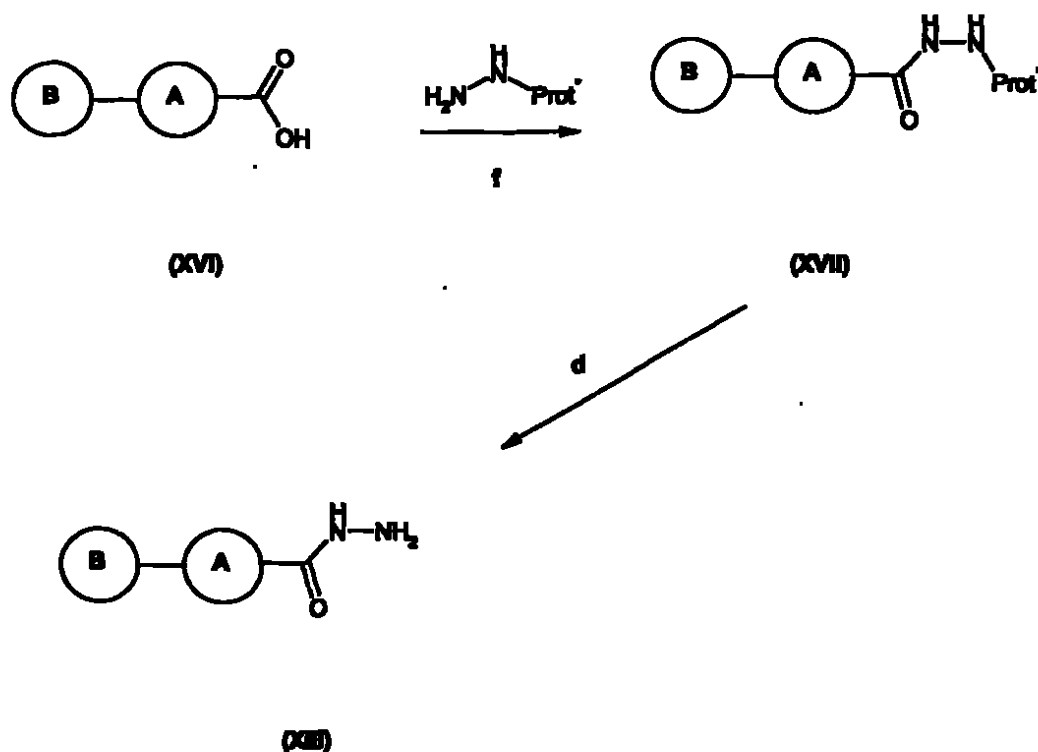
Typically, dehydrating agents such as polyphosphoric acid, phosphorous oxychloride (XVI) or triflic anhydride are used at temperatures from 20 to 120°C for 5 minutes to 12 hours.

15 Optionally, the reaction can be carried out in the presence of a base such as pyridine and suitable solvents such as dichloromethane and acetonitrile. Alternatively, the oxadiazole (XII/X) may be prepared according to the method of Riggo et. al. Synth. Commun. 16(13), 1665, 1986.

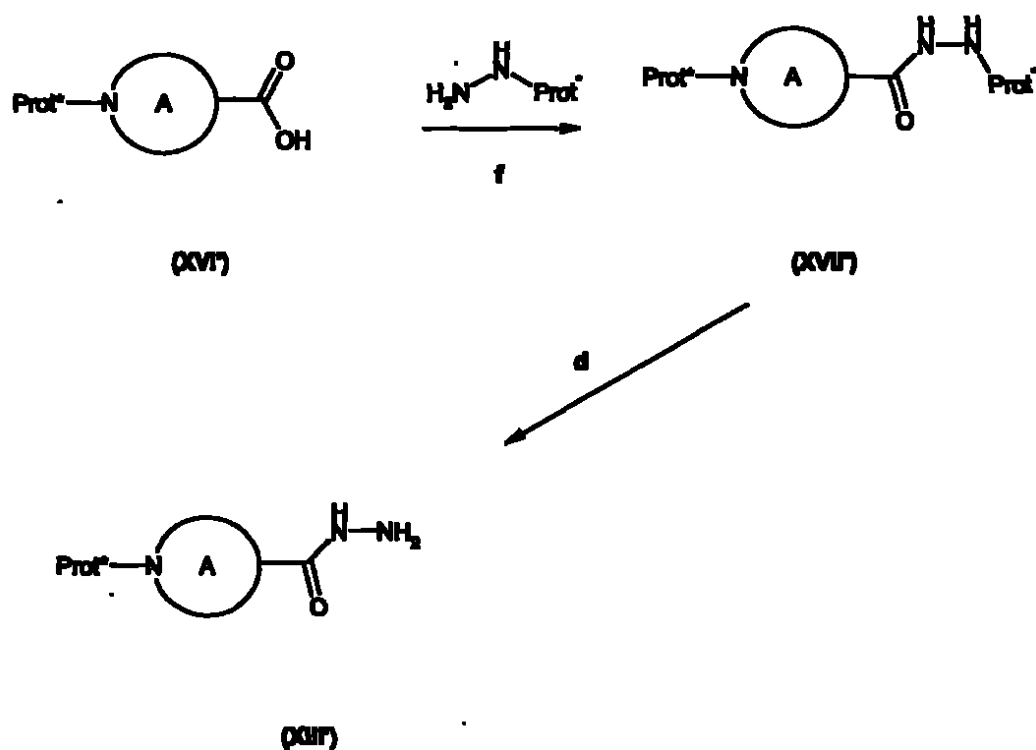
Preferred conditions are:

20 phosphorous oxychloride at 100°C for 8 hours, or 2.5 eq. triflic anhydride in acetonitrile at 20°C for 5 hours.

Compounds suitable for use as compounds (XIII/XIII') are known in the literature or can be prepared as shown in Schemes 5.1 and 5.2.

24
22**Scheme 5.1**

When rings A and B are linked through an N atom then:



5

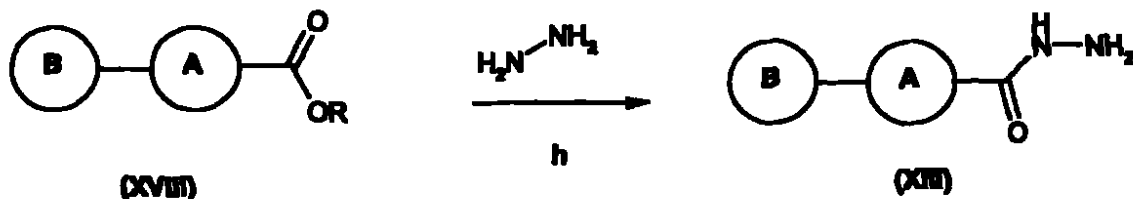
Scheme 5.2

Compounds (XVI)/(XVI') and protected hydrazine are either commercially available or are known in standard methodology such as the hydrolysis of the corresponding ester.

Carboxylic acid (XVI)/(XVI') and protected hydrazine, where prot* is typically Boc, may be coupled to give compound (XVII/XVII') respectively, using the conditions described above for the preparation of (XV/XV'), and then prot* is removed using standard methodology as described in Step (d) as described above, to give (XIII/XIII').

5

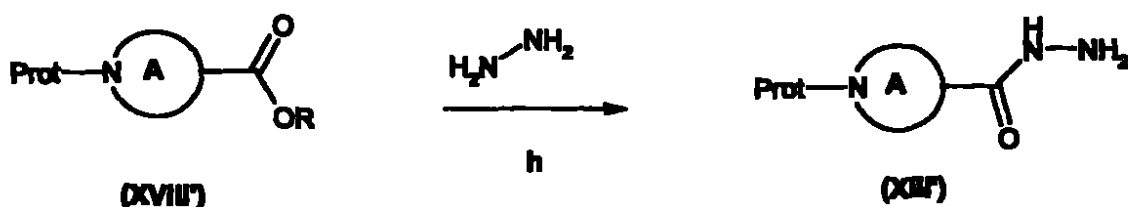
Alternative routes to compound (XIII/XIII') are shown below in Schemes 6.1 and 6.2:



R is typically C₁₋₂ alkyl

Scheme 6.1

When rings A and B are linked through an N atom then:



10 R is typically C₁₋₂ alkyl

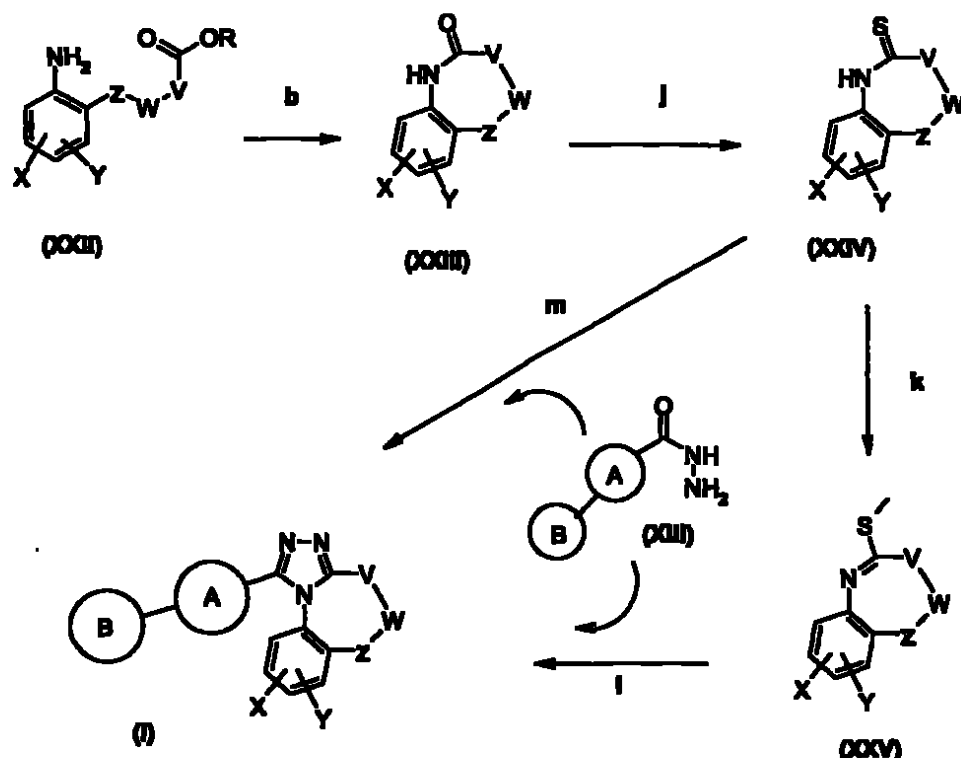
Scheme 6.2

Step (h): The ester (XVIII/XVIII') may be reacted with hydrazine in a suitable solvent, such as methanol, at an elevated temperature to provide the hydrazide (XVII/XVII').

Preferred conditions:

15 3 eq. hydrazine, in methanol, at reflux for 18 hours.

Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared according to the Scheme 7.0 below.



R = H or C₁-C₄ alkyl, typically tert-butyl, methyl or ethyl

Scheme 7.0

When R = H,

- 5 Compounds of formula (XXIII) may be prepared by an intra-molecular coupling of the amino acid (XXII), according to the procedure previously described in step (b).
 Preferably, compound (XXII) is treated with 1.4 eq. HBTU, 4.5 eq. NMM in DCM at room temperature for about 18 hours.
- 10 When R = C₁-C₄ alkyl:
 Compounds of formula (XXIII) may be prepared by base catalysed cyclisation of the amino ester (XXII) typically carried out at room temperature or below for 1-5 hours.
 Typically, bases such as potassium tert-butoxide, sodium ethoxide or isopropyl magnesium chloride are used at or below 20°C in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or ethanol for 1-5 hours.
- 15 Preferably, compound (XXII) is treated with 1.1 eq. potassium ter-butoxide in THF at 20°C for about 2 hours.

Step (j): Formation of Thioamide

Thionation of the amide (XXIII) using a suitable thionating agent (e.g. Lawesson's reagent, P_4S_{10}), and optionally in the presence of a base (e.g. Na_2CO_3) in a suitable solvent (e.g. THF) at between 0°C and room temperature.

5 Preferred conditions are:

1 eq. P_4S_{10} , 1 eq. Na_2CO_3 , 1 eq. amide (XXIII) in THF at between 3-25°C for 18-72 hours

Step (k): Thioimide formation

- 10 Treatment of the thioamide (XXIV) with a strong base such as KO^tBu or LDA, in a suitable solvent such as THF or ether, followed by quench of the anion formed by a suitable methyl source (e.g. MeI, Me p-tosylate) provides the thioimide (XXV).

Preferred conditions are:

1 eq. thioamide (XXIV), treated with 1 eq. KO^tBu , 1 eq. Me p-tosylate in THF.

15

Triazole formation:

Step (l): The thioimide (XXV) is treated with the hydrazide (XIII) in a suitable solvent, typically ethanol at elevated temperature to provide the compound of formula (I), optionally in the presence of an acid catalysed such as TFA, p-TSA.

20 Preferred conditions are:

1 eq. thioimide (XXV), 1 eq. hydrazide (XIII), in ethanol at reflux for 2 hours.

Step (m): The thioamide (XXIV) is treated with the hydrazide (XIII) in a suitable solvent, typically n-Butan-1-ol at elevated temperature to provide the compound of formula (I),

25 optionally in the presence of an acid catalysed such as TFA, p-TSA.

Preferred conditions are:

1 eq. Thioamide (XXIV), 1 eq. hydrazide (XIII), in n-butan-1-ol at reflux for 18 hours.

- 30 Compounds suitable for use as compounds (XXII) are known in the literature or can be prepared using standard methodology, for example see C.Apfel *et al.*, J.Med. Chem. 44(12), 1847-1852, 2001, C.P. Lang *et al.*, WO2002008228, F.Ishikawa, J.Med. Chem. 28(10), 1387-83, 1985 or Uskokovic, M. *et al.*, Journal of Organic Chemistry (1985), 30(9), 3111-14.

23
24

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of formula (I). This may be achieved by conventional techniques, for example as described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991, exemplified by examples 42-49 and 55-58.

Certain compounds of formula (I) may be converted to alternative compounds of formula (I) using standard chemical transformations. Examples of these are illustrated below:

10 Amination (e.g. examples 40 & 41)

When R^1 contains a leaving group, such as a chloro substituent, this may react with a suitable amine HNR^2R^3 in the presence of a suitable tertiary amine base (Et_3N , NMM or Hünig's base) or alkali metal base (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) in a suitable solvent (e.g. DMF, MeCN), optionally at elevated temperature. Preferably, the chloro compound is treated with an excess of HNR^2R^3 , in the presence of an excess of K_2CO_3 in DMF at $70^\circ C$.

Reduction (e.g. examples 50-54, 64 & 65)

Compounds containing a carbonyl function may be reduced using a suitable reducing agent such as DIBAL or borane in a suitable solvent such as ether or THF at or between room temperature and the reflux temperature of the reaction. Preferably, the amide compound is treated with 10 eq. borane in THF at reflux, followed by an excess of HCl at reflux.

Reductive amination (e.g. examples 69-81 & 84-90)

Compounds of formula (I) containing a reactive N atom may react with an aldehyde or ketone, according to the methods described in step (c). Preferably, the amine of formula (I) is treated with an excess of aldehyde/ketone and 2 eq. $Na(OAc)_3BH$ in DCM, optionally in the presence of an excess of Et_3N and acetic acid, at room temperature for up to 18 hours.

Oxidation (e.g. When $W = S$)

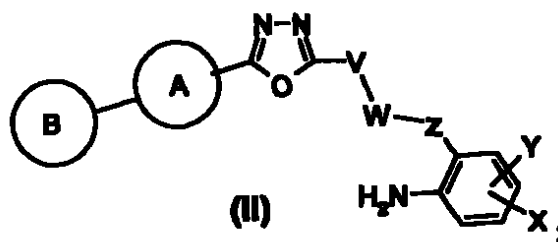
Compounds of formula (I) containing a Sulphur atom may be oxidised using a suitable oxidising agent such as hydrogen peroxide or meta-chloro perbenzoic acid in a suitable solvent such as trifluoroacetic acid or 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol between $0-25^\circ C$.

When oxidising to sulfoxide ($W = S(O)_1$), preferably the sulphide of formula (I) is treated with 1-1.2 eq. of 30% aqueous hydrogen peroxide in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol at room temperature for up to 1 hour.

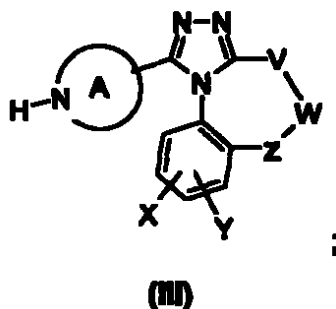
- 5 When oxidising to sulphone ($W = S(O)_2$), preferably the sulphide of formula (I) is treated with 2-3 eq. of 30% aqueous hydrogen peroxide in trifluoroacetic acid for up to 1 hour.

(Alternatively, the sulfoxide ($W = S(O)_1$) above may be oxidised to the sulphone ($W = S(O)_2$) using 1-2 eq. of 30% aqueous hydrogen peroxide in trifluoroacetic acid for up to 1
10 hour.)

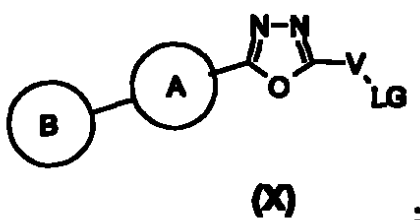
In accordance with the present invention there is further provided an intermediate of formula (II):



- 15 an intermediate of formula (III):

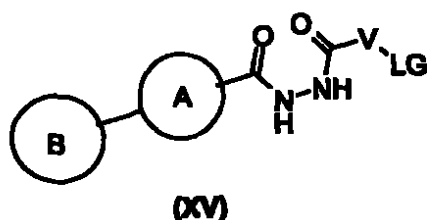


an intermediate of formula (X):

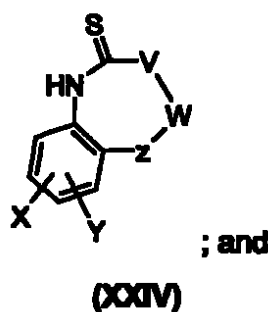


24
25

an intermediate of formula (XV):

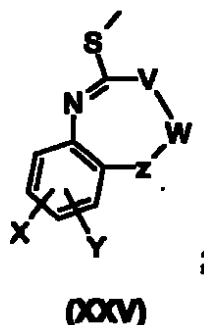


an intermediate of formula (XXIV):



5

an intermediate of formula (XXV):



wherein V, W, X, Y, Z, rings A and B, LG and n are as defined above.

10

The compounds of the present invention are useful because they possess pharmacological activity in animals. In particular they are useful in the treatment of a number of conditions including aggression, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, anxiety disorder, asthma, atherosclerosis, autism, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hyponatremia), cataract, central nervous system disease, cerebrovascular ischemia, cirrhosis, cognitive disorder, Cushing's disease, depression, diabetes mellitus, dysmenorrhoea (primary and secondary), emesis (including motion sickness), endometriosis, gastrointestinal disease, glaucoma, gynaecological disease, heart disease, intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), ischemia, ischemic heart disease, lung tumor, micturition disorder, multiple sclerosis, neoplasm, nephrotoxicity, non-insulin dependent diabetes, obesity, obsessive/compulsive disorder, ocular hypertension, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor, pulmonary disease,

20

Raynaud's disease, renal disease, renal failure, male or female sexual dysfunction, septic shock, sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital tract infection or urolithiasis. sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital tract infection, urolithiasis. Particularly of interest is dysmenorrhoea (primary or secondary), more
5 particularly, primary dysmenorrhoea.

Thus, according to another aspect of the invention, there is provided a method of treatment of dysmenorrhoea which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient suffering from anxiety, cardiovascular disease
10 (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hyponatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mitterschmerz, preeclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor or Raynaud's disease. The use of the compounds as a medicament and the use of the
15 compounds of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hyponatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mitterschmerz, preeclampsia, premature ejaculation,
20 premature (preterm) labor or Raynaud's disease, particularly dysmenorrhoea, are also provided.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as
crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs,
25 powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of
30 the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). For example, the compounds of the present invention may be administered in combination with an oral contraceptive. Alternatively, they may be administered in combination with a PDE5 inhibitor. They may also be administered in combination with an NO donor. Alternatively, they may be administered in combination with L-arginine, or as
35 an arginate salt. The compounds of the present invention may also be used in combination with a COX inhibitor.

Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to
5 a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the
10 art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Thus, according to another aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) in admixture with a
15 pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood
20 stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-
25 adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a
30 suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6),
35 981-988 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt%, of the dosage form.

10

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

15

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% and 1 wt% of the tablet.

20

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt%, of the tablet.

25

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

30

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

35

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

5

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y.; 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

- 10 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted- and programmed release.

- 15 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

- 20 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and
25 infusion techniques.

- Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous
30 solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

35

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by suitable processing, for example, the use of high energy spray-dried dispersions (see WO 01/47495) and/or by the use of appropriate formulation techniques, such as the use of solubility-enhancing agents.

5

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted- and programmed release. Thus, compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an
10 implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, either dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include
15 gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J. Pharm. Sci., 88 (10),
20 855-858 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by iontophoresis, electroporation, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™
Bioject™, etc.) injection.

25

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

30 The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using
35 electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane.

27
28

For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

5 The pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising or extending release of the active, the propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

10 Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as a spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation or spray drying.

15 Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as Hecolene, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in
20 the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100 µl. A typical formulation
25 may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or
30 saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly-DL-lactic-co-glycolic acid (PLGA).
35 Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

5

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 10 The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gellan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

20

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

25

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities such as cyclodextrin or polyethylene glycol-containing polymers to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

30

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which

35

may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

5 inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

10 Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

15 The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided
20 with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention will typically be in the range of from about 0.01 to about 15 mg/kg of body weight, depending on the mode of administration. The total daily dose may be
25 administered in a single dose or divided doses throughout the day. These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

30 As used herein, the terms "treating" and "to treat", mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms. The term "treatment" includes alleviation, elimination of causation (either on a temporary or permanent basis) of, or prevention of symptoms and disorders associated with primary and/or secondary dysmenorrhoea. The treatment may
35 be a pre-treatment as well as a treatment at the on-set of symptoms.

The compounds of the present invention may be tested in the screens set out below.

1.0 V_{1A} Filter Binding Assay

5 1.1 Membrane Preparation

Receptor binding assays were performed on cellular membranes prepared from CHO cells stably expressing the human V_{1A} receptor, (CHO-h V_{1A}). The CHO-h V_{1A} cell line was kindly provided under a licensing agreement by Marc Thibonnier, Dept. of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. CHO-h V_{1A} cells were
10 routinely maintained at 37°C in humidified atmosphere with 5% CO₂ in DMEM/Hams F12 nutrient mix supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 15 mM HEPES and 400 µg/ml G418. For bulk production of cell pellets, adherent CHO-h V_{1A} cells were grown to confluency of 90-100% in 850 cm² roller bottles containing a medium of DMEM/Hams F12 Nutrient Mix supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-
15 glutamine and 15 mM HEPES. Confluent CHO-h V_{1A} cells were washed with phosphate-buffered saline (PBS), harvested into ice cold PBS and centrifuged at 1,000 rpm. Cell pellets were stored at -80°C until use. Cell pellets were thawed on ice and homogenised in membrane preparation buffer consisting of 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂ and supplemented with a protease inhibitor cocktail, (Roche). The cell homogenate was
20 centrifuged at 1000 rpm, 10 min, 4°C and the supernatant was removed and stored on ice. The remaining pellet was homogenised and centrifuged as before. The supernatants were pooled and centrifuged at 25,000 x g for 30 min at 4°C. The pellet was resuspended in freezing buffer consisting of 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂ and 20 % glycerol and stored in small aliquots at -80°C until use. Protein concentration was determined
25 using Bradford reagent and BSA as a standard.

1.2 V_{1A} Filter binding

Protein linearity followed by saturation binding studies were performed on each new batch of membrane. Membrane concentration was chosen that gave specific binding on the
30 linear portion of the curve. Saturation binding studies were then performed using various concentrations of [³H]-arginine vasopressin, [³H]-AVP (0.05 nM – 100 nM) and the K_d and B_{max} determined.

Compounds were tested for their effects on [³H]-AVP binding to CHO-h V_{1A} membranes, (³H-AVP; specific activity 85.5 Ci / mmol; NEN Life Sciences). Compounds were
35 solubilised in dimethylsulfoxide (DMSO) and diluted to working concentration of 10% DMSO with assay buffer containing 50 mM Tris-HCL pH 7.4, 5 mM MgCl₂ and 0.05%

29
30

BSA. 25 μ l compound and 25 μ l [3 H]-AVP, (final concentration at or below K_d determined for membrane batch, typically 0.5 nM – 0.6 nM) were added to a 96-well round bottom polypropylene plate. The binding reaction was initiated by the addition of 200 μ l membrane and the plates were gently shaken for 60 min at room temperature. The reaction was terminated by rapid filtration using a Filtermate Cell Harvester (Packard Instruments) through a 96-well GF/B UniFilter Plate which had been presoaked in 0.5% polyethylenimine to prevent peptide sticking. The filters were washed three times with 1 ml ice cold wash buffer containing 50 mM Tris-HCL pH 7.4 and 5 mM $MgCl_2$. The plates were dried and 50 μ l Microscint-0 (Packard Instruments) was added to each well. The plates were sealed and counted on a TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instruments). Non-specific binding (NSB) was determined using 1 μ M unlabelled d(CH₂)⁵Tyr(Me)AVP ([β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl, O-Me-Tyr², Arg⁸]-vasopressin) (β MCPVP), (Sigma). The radioligand binding data was analysed using a four parameter logistic equation with the min forced to 0%. The slope was free fitted and fell between -0.75 and -1.25 for valid curves. Specific binding was calculated by subtracting the mean NSB cpm from the mean Total cpm. For test compounds the amount of ligand bound to the receptor was expressed as % bound = (sample cpm – mean NSB cpm)/specific binding cpm x100. The % bound was plotted against the concentration of test compound and a sigmoidal curve was fitted. The inhibitory dissociation constant (K_i) was calculated using the Cheng-Prusoff equation: $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ where [L] is the concentration of ligand present in the well and K_d is the dissociation constant of the radioligand obtained from Scatchard plot analysis.

2.0 V_{1A} Functional Assay: Inhibition of AVP / V_{1A} -R mediated Ca^{2+} mobilization by FLIPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) (Molecular Devices)

Intracellular calcium release was measured in CHO-h V_{1A} cells using FLIPR, which allows the rapid detection of calcium following receptor activation. The CHO-h V_{1A} cell line was kindly provided under a licensing agreement by Marc Thibonnier, Dept. of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. CHO- V_{1A} cells were routinely maintained at 37°C in humidified atmosphere with 5% CO₂ in DMEM/Hams F12 nutrient mix supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 15 mM HEPES and 400 μ g/ml G418. On the afternoon before the assay cells were plated at a density of 20,000 cells per well into black sterile 96-well plates with clear bottoms to allow cell inspection and fluorescence measurements from the bottom of each well. Wash buffer containing Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS) and 2.5 mM probenecid

and loading dye consisting of cell culture medium containing 4 μ M Fluo-3-AM (dissolved in DMSO and pluronic acid), (Molecular Probes) and 2.5 mM probenecid was prepared fresh on the day of assay. Compounds were solubilised in DMSO and diluted in assay buffer consisting of DPBS containing 1% DMSO, 0.1% BSA and 2.5 mM probenecid. The

5 cells were incubated with 100 μ l loading dye per well for 1 hour at 37°C in humidified atmosphere with 5% CO₂. After dye loading the cells were washed three times in 100 μ l wash buffer using a Denley plate washer. 100 μ l wash buffer was left in each well. Intracellular fluorescence was measured using FLIPR. Fluorescence readings were obtained at 2s intervals with 50 μ l of the test compound added after 30s. An additional

10 155 measurements at 2s intervals were then taken to detect any compound agonistic activity. 50 μ l of arginine vasopressin (AVP) was then added so that the final assay volume was 200 μ l. Further fluorescence readings were collected at 1s intervals for 120s. Responses were measured as peak fluorescence intensity (FI). For pharmacological characterization a basal FI was subtracted from each fluorescence response. For AVP

15 dose response curves, each response was expressed as a % of the response to the highest concentration of AVP in that row. For IC₅₀ determinations, each response was expressed as a % of the response to AVP. IC₅₀ values were converted to a modified K_t value using the Cheng-Prusoff equation which takes into account the agonist concentration, [A], the agonist EC₅₀ and the slope: $K_t = IC_{50} / (2 + [A] / A_{50})^{1/n} - 1$ where [A] is

20 the concentration of AVP, A₅₀ is the EC₅₀ of AVP from the dose response curve and n=slope of the AVP dose response curve.

The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity, are more stable, have fewer

25 side effects or are more selective, or have other more useful properties than the compounds of the prior art.

Thus the invention provides:

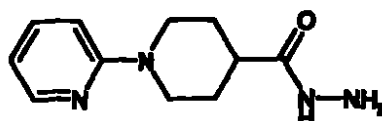
- (i) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- 30 (ii) a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- (iii) a pharmaceutical formulation including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipients, diluent or carrier;
- 35 (iv) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for use as a medicament;

- 30
31
- (v) the use of a compound of formula (I) or of a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of aggression, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, anxiety disorder, asthma, atherosclerosis, autism, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), cataract, central nervous system disease, cerebrovascular ischemia, cirrhosis, cognitive disorder, Cushing's disease, depression, diabetes mellitus, dysmenorrhoea (primary and secondary), emesis (including motion sickness), endometriosis, gastrointestinal disease, glaucoma, gynaecological disease, heart disease, Intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), ischemia, ischemic heart disease, lung tumor, micturition disorder, mittlemerchz, neoplasm, nephrotoxicity, non-insulin dependent diabetes, obesity, obsessive/compulsive disorder, ocular hypertension, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor, pulmonary disease, Raynaud's disease, renal disease, renal failure, male or female sexual dysfunction, septic shock, sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital tract infection or urolithiasis;
- 5
10
15
- (vi) use as in (v) where the disease or disorder is anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mittlemerchz, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor or Raynaud's disease;
- 20
- (vii) use as in (v) where the disease or disorder is dysmenorrhoea (primary and secondary);
- 25
- (viii) a method of treatment of a mammal to treat aggression, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, anxiety disorder, asthma, atherosclerosis, autism, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), cataract, central nervous system disease, cerebrovascular ischemia, cirrhosis, cognitive disorder, Cushing's disease, depression, diabetes mellitus, dysmenorrhoea (primary and secondary), emesis (including motion sickness), endometriosis, gastrointestinal disease, glaucoma, gynaecological disease, heart disease, Intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), ischemia, ischemic heart disease, lung tumor, micturition disorder, mittlemerchz, neoplasm, nephrotoxicity, non-insulin dependent diabetes, obesity, obsessive/compulsive
- 30
35

- disorder, ocular hypertension, preeclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor, pulmonary disease, Raynaud's disease, renal disease, renal failure, male or female sexual dysfunction, septic shock, sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital tract infection or urolithiasis including treating said mammal with an effective amount of a compound of formula (I) or with a pharmaceutically acceptable derivative or composition thereof;
- (ix) a method as in (vii) where the disease or disorder is anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypematremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mittelschmerz, preeclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor or Raynaud's disease;
- (x) a method as in (vii) where the disease or disorder is dysmenorrhoea (primary and secondary);
- (xi) intermediates of the formulae (II), (III), (X), (XV), (XXIV), and (XXV);
- (xii) use of a combination of a compound of formula (I) with an oral contraceptive for treating dysmenorrhoea (primary and/or secondary);
- (xiii) use of a combination of a compound of formula (I) with a PDE5 inhibitor for treating dysmenorrhoea (primary and/or secondary);
- (xiv) use of a combination of a compound of formula (I) with an NO donor for treating dysmenorrhoea (primary and/or secondary);
- (xv) use of a combination of a compound of formula (I) with L-arginine for treating dysmenorrhoea (primary and/or secondary);
- (xvi) use of a combination of a compound of formula (I) with a COX inhibitor for treating dysmenorrhoea (primary and/or secondary).

The invention is illustrated by the following preparations and examples:

Preparation 1: 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid hydrazide

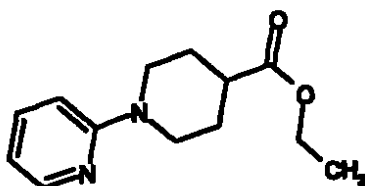


3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester (1 g, 4.3 mmol) (see reference Farmaco, 1983, 48(10), 1439) was dissolved in methanol (20 ml) containing hydrazine hydrate (820 μ l, 20 mmol) and was heated under reflux for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The

solid formed was triturated with propan-2-ol to give the title compound as a white solid (493 mg).

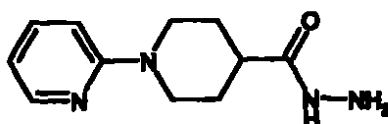
APCI MS m/z 221 $[M+H]^+$

5 **Preparation 1b: 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester**



Potassium carbonate (52.5 g, 0.379 mol) was charged to a stirred solution of 2-Bromopyridine (60 g, 0.379 mol) and Ethylisonipecotat (59.7 g, 0.379 mol), at an ambient temperature before heating to 120°C for 24 hours. The mixture was cooled to room temperature and propan-2-ol charged to the solution. The reaction mixture was then filtered and telescoped into preparation 1c.

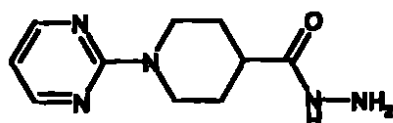
Preparation 1c: 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid hydrazide



15 Hydrazine hydrate (61.4 ml, 1.285 mol) was charged to a propan-2-ol solution of 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester (0.253 mol, 5 ml/g)(see reference Farmaco, 1993, 48(10), 1439), before heating under reflux for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature and then to 10°C and the product, a white solid, was collected by filtration (44.5 g).

20 APCI MS m/z 221 $[M+H]^+$

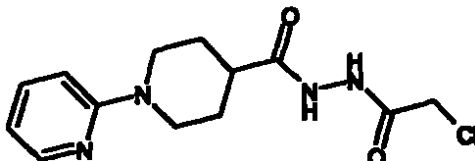
Preparation 2: 1-Pyrimidin-2-yl-piperidine-4-carboxylic acid hydrazide



25 The title compound was obtained from 1-Pyrimidin-2-yl-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester (see Farmaco, 1993, 48(10), 1439) in 91% yield following the procedure described in preparation 1.

APCI MS m/z 222 $[M+H]^+$

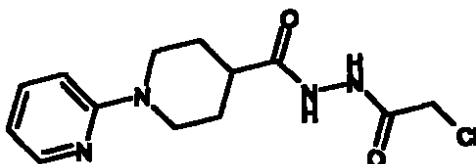
Preparation 3: 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid N'-(2-chloro-acetyl)-hydrazide



The hydrazide of Preparation 1 (23.6 g, 0.11 mol) was suspended in dichloromethane (500 ml) and 4-methylmorpholine (17.7 ml, 0.16 mol) was added. The mixture was cooled using an ice bath and chloroacetyl chloride (12.8 ml, 0.16 mol) was added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and was stirred for 3 hours. The solid formed was isolated by filtration, washed with dichloromethane and diethyl ether, and dried under vacuum to give the title compound (20.4 g).

10 LCMS: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

Preparation 3b: 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carboxylic acid N'-(2-chloro-acetyl)-hydrazide

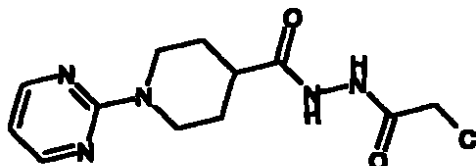


15 The hydrazide of Preparation 1c (5.0 g, 23 mmol) was suspended in dichloromethane (100 ml) and 4-methylmorpholine (3.75 ml, 34 mmol) was added. The mixture was cooled using an ice bath and chloroacetyl chloride (1.9 ml, 24 mmol) was added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and was stirred for 3 hours. The solid formed was isolated by filtration, washed with dichloromethane, and dried under vacuum to give the title compound (2.2 g).

20 the title compound (2.2 g).

LCMS: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

Preparation 4: 1-Pyrimidin-2-yl-piperidine-4-carboxylic acid N'-(2-chloro-acetyl)-hydrazide

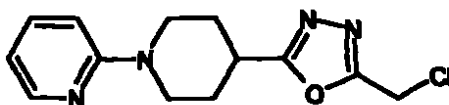


25 The title compound was prepared from the hydrazide of preparation 2 and chloroacetyl chloride, in 96% yield, using the procedure described in preparation 3.

APCI MS m/z 298 [M+H]⁺

32
33

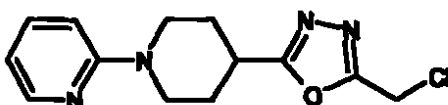
Preparation 5: 4-(5-Chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl



The hydrazide of Preparation 3 (20.4 g, 69 mmol) was suspended in phosphorus
5 oxychloride (150 ml) at 100°C for 4 hours. The mixture was cooled and the solvent was
evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and was
added to water. The aqueous layer was basified by addition of solid sodium hydrogen
carbonate and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl
acetate (x2) and the combined organic layers were dried over magnesium sulphate and
10 evaporated under reduced pressure. The material isolated was triturated with diethyl
ether to give the title compound as a beige solid (15 g).

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.91 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (m, 1H),
4.29 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.08 (d, 1H)

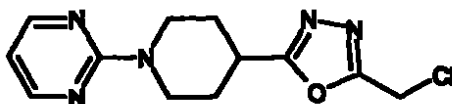
Preparation 5b: 4-(5-Chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl



The hydrazide of Preparation 3 (50.0g, 169 mmol) was suspended in acetonitrile (250 ml)
and cooled using an ice bath. Trifluoromethanesulfonic anhydride (29.9 ml, 177mmol)
20 was added dropwise at T<15°C. The reaction was warmed to room temperature and
stirred for 16 hours. The reaction was cooled using an ice bath and a solution of sodium
hydrogen carbonate (29.8g, 354mmol) in water (250ml) was added dropwise.
Dichloromethane (250ml) was added and the phases were separated. The organic
containing product phase was used in preparation 14b.

25 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.91 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (m, 1H),
4.29 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.08 (d, 1H)

Preparation 6: 2-[4-(5-Chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-pyrimidine



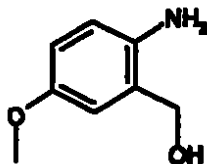
30 The title compound was prepared from the hydrazide of preparation 4, in 84% yield, using
the procedure described in preparation 5.

APCI MS m/z 280 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.91 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.14 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

5

Preparation 7: (2-Amino-5-methoxy-phenyl)-methanol



2-Amino-5-methoxy-benzic acid (2.0 g, 12 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added dropwise to an ice cooled 1 molar solution of lithium aluminium hydride (14.4 ml) in tetrahydrofuran and stirred at 5°C for 2 hours. Water (0.5 ml) was added dropwise, followed by 2 molar aqueous sodium hydroxide solution (0.5 ml). The resulting emulsion was dried over magnesium sulphate, then filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow solid (766 mg).

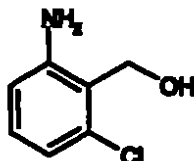
10

APCI MS m/z 154 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 3.70 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.65-6.78 (m, 3H)

15

Preparation 8: (2-Amino-6-chloro-phenyl)-methanol

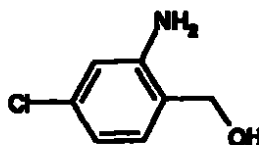


The title compound was prepared from 2-Amino-6-chloro-benzic acid, in 69% yield as an off-white solid, following the procedure described in preparation 7.

20 APCI MS m/z 158 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.85 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (t, 1H)

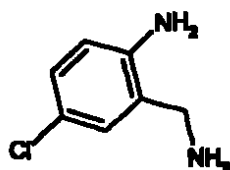
Preparation 9: (2-Amino-4-chloro-phenyl)-methanol



25 The title compound was prepared from 2-Amino-4-chloro-benzic acid, in 48% yield as an off-white solid, following the procedure described in preparation 7.

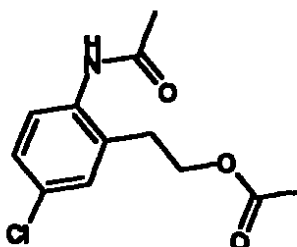
APCI MS m/z 170 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 4.55 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H)

33
34**Preparation 10: 2-Aminomethyl-4-chloro-phenylamine**

2-Amino-5-chloro-benzonitrile (9.0 g, 59 mmol) in tetrahydrofuran (100ml) was added dropwise to an ice cooled 1 molar solution of lithium aluminium hydride (100 ml) in tetrahydrofuran and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Water (10 ml) was added dropwise. The resulting emulsion was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid (4.56 g).

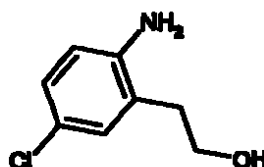
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.05 (m, 2H)

Preparation 11: Acetic acid 2-(2-acetylamino-5-chloro-phenyl)-ethyl ester

A solution of chlorine in glacial acetic acid (0.98M, 30 ml) was added dropwise to a solution of N-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-acetamide (5.0 g, 27.9 mmol) (see reference Biochemistry 1979, 18(5), 860) in glacial acetic acid (50 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The glacial acetic acid was removed under reduced pressure. The resulting oil was triturated with diethyl ether to give the title compound (3.3 g) as a pale yellow solid after filtration.

APCI MS *m/z* 256, [MH]⁺, 278 [MNa]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.13 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

Preparation 12: 2-(2-Amino-5-chloro-phenyl)-ethanol

The compound from preparation 11 was suspended in 2 molar aqueous hydrochloric acid (20 ml) and heated to 100°C for 4 hours. The solution was allowed to cool, made basic

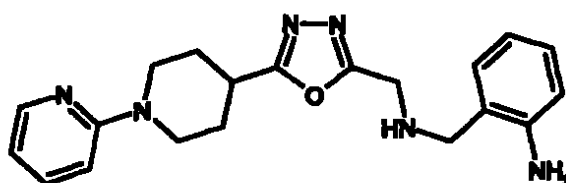
(pH 9) with 0.880 aqueous ammonia and partitioned with ethyl acetate (50 ml). The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulphate. The solution was filtered and then evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane as eluant (5:0.5:95) to give the title compound as a brown oil (0.43 g).

APCI MS m/z 172, $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.64 (t, 2H), 3.69(t, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H).

10

Preparation 13: 2-([5-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-methyl)-phenylamine



A solution of 2-Aminomethyl-phenylamine (2.2 g, 17.9 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 5 (2.0 g, 7.18 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and the mixture was heated to 50°C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane as eluant (5:0.5:95), to give the title compound as a pale yellow gum (2.6 g).

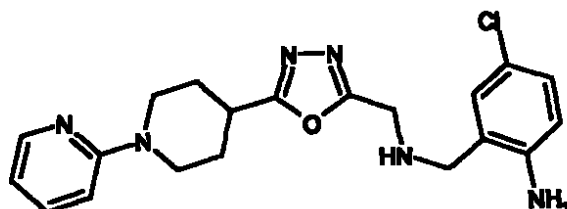
20

APCI MS m/z 365 $[MH]^+$, 367 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.94 (m, 2H), 2.18(m, 2H), 3.14 (m, 3H), 3.88(s, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 6.60-6.75 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

25

Preparation 14: 4-Chloro-2- ([5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-methyl)-phenylamine

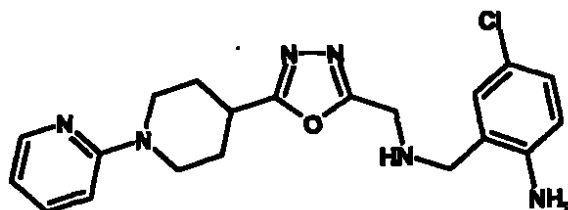


A solution of the amine of preparation 10 (6.4 g, 41 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 5 (4.56 g, 16 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and the mixture was heated to 50°C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane as eluent (5:95), to give the title compound as a white solid (4.65 g).

10 APCI MS m/z 399 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 8.20 (d, 1H)

15 **Preparation 14b: 4-Chloro-2- ([5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-methyl)-phenylamine**

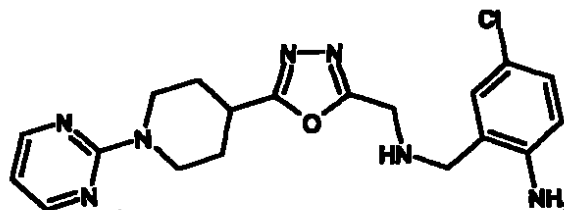


The acetonitrile/dichloromethane solution of the oxadiazole from preparation 5b was distilled, the residue placed in acetonitrile, and then heated at reflux with sodium hydrogen carbonate (14.9 g, 177 mmol) and the amine from preparation 10 (39.7 g, 253 mmol) for 5 hours. The mixture was cooled and water (250 ml) and dichloromethane (1500 ml) was added. The phases were separated and the organic phase distilled and replaced with ethyl acetate. The resulting precipitate was isolated by filtration to afford the title compound as a yellow solid (32.8 g)

25 APCI MS m/z 280 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.91 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.14 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

Preparation 15: 4-Chloro-2-([5-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-methyl)-phenylamine

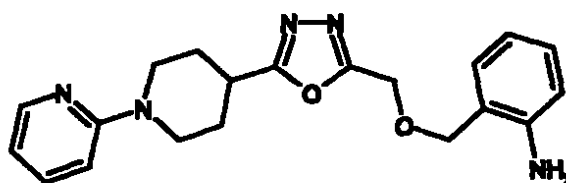


A solution of the amine of preparation 10 (4.12 g, 28 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 6 (2.95 g, 11 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and heated to 50°C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant to give the title compound as an off-white solid (2.34 g).

APCI MS m/z 400 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.80 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.35 (d, 2H).

Preparation 16: 2-[5-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

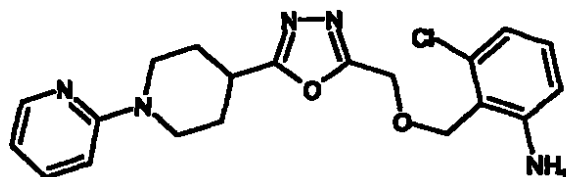


A solution of (2-Amino-phenyl)-methanol (996 mg, 8 mmol) in tetrahydrofuran (5ml) was added dropwise to an ice cooled suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 324 mg, 8.1 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and stirred for 0.5 hour. A solution of the oxadiazole of preparation 5 (750 mg, 2.69 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 3 hours. Ethyl acetate (50 ml) was added and the solution was extracted with water (25 ml). The aqueous solution was washed with ethyl acetate (2x20 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient of ethyl acetate in pentane as eluant (2:1 to 100:0) to give the title compound (300 mg) as a white solid.

APCI MS m/z 386 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.65 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

Preparation 17: 3-Chloro-2-[5-(3,4,5,8-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine



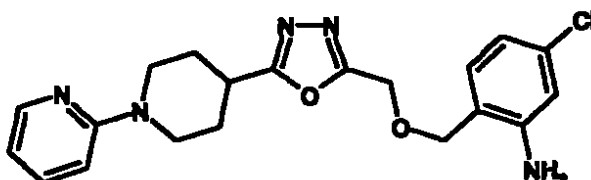
The title compound was prepared from the alcohol of preparation 8 and the oxadiazole of preparation 5, in 55% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 400 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

10

Preparation 18: 5-Chloro-2-[5-(3,4,5,8-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine



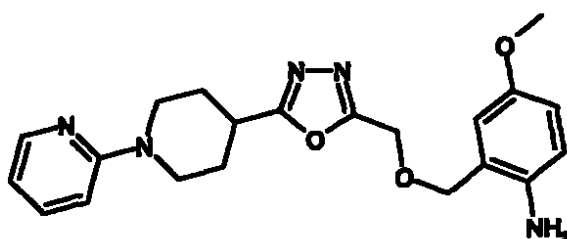
The title compound was prepared from the alcohol of preparation 9 and the oxadiazole of preparation 5, in 42% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 400 $[MH]^+$, 422 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.75 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

20

Preparation 19: 4-Methoxy-2-[5-(3,4,5,8-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

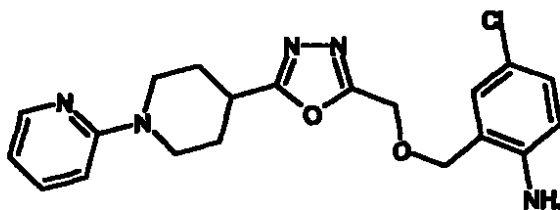


The title compound was prepared from the alcohol of preparation 7 and the oxadiazole of preparation 5, in 53% yield, using the procedure described in preparation 16.

25 APCI MS m/z 398 $[MH]^+$, 418 $[MNa]^+$

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.70 (m, 5H), 7.45 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

5 Preparation 20: 4-Chloro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

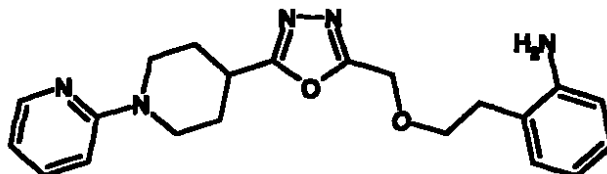


The title compound was prepared from (2-Amino-5-chloro-phenyl)-methanol and the oxadiazole of preparation 5, in 61% yield, using the procedure described in preparation 16.

10 APCI MS *m/z* 400 [MH]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

15 Preparation 21: 2-[2-[5-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy]-ethyl]-phenylamine

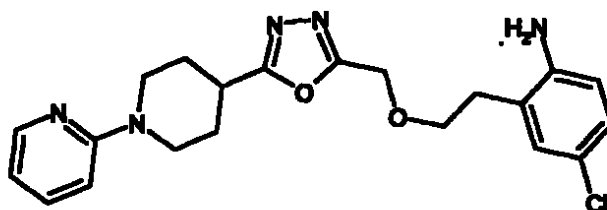


The title compound was prepared from 2-(2-Amino-phenyl)-ethanol and the oxadiazole of preparation 5, in 66% yield, using the procedure described in preparation 16.

20 APCI MS *m/z* 380 [MH]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.10 (m, 3H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.70 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

Preparation 22: 4-Chloro-2-[2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy]-ethyl]-phenylamine



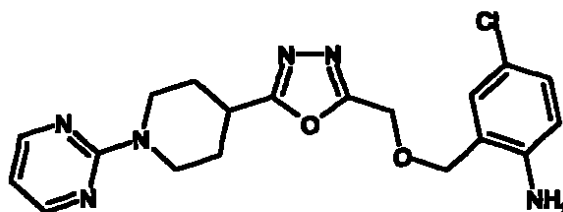
The title compound was prepared from the alcohol of preparation 12 and the oxadiazole of preparation 5, in 52% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 414 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.10 (m, 3H), 3.79 (t, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

10

Preparation 23: 4-Chloro-2-[5-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine



A solution of (2-Amino-5-chloro-phenyl)-methanol (850 mg, 5.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise to an ice cooled suspension of sodium hydride (80% in mineral oil, 215 mg, 5.4 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and stirred for 1 hour. A solution of the oxadiazole of preparation 6 (500 mg, 1.79 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. Dichloromethane (50 ml) was added and the solution was extracted with water (25 ml). The aqueous solution was washed with dichloromethane (2x20 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using diethyl ether followed by ethyl acetate as eluant to give, after trituration with diethyl ether, the title compound (320 mg) as a white solid.

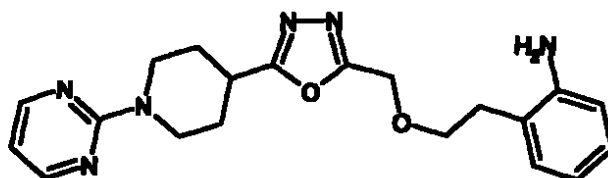
APCI MS m/z 401 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.37 (d, 2H).

25

-58-

Preparation 24: 2-[2-[5-(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy]-ethyl]-phenylamine



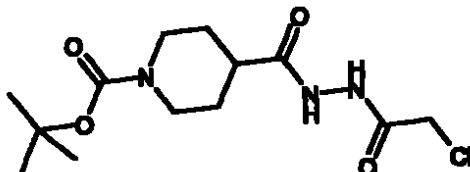
The title compound was prepared from 2-(2-Amino-phenyl)-ethanol and the oxadiazole of preparation 8, in 54% yield, using the procedure described in preparation 23.

APCI MS m/z 381 $[M-H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 1H), 3.80 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 8.37 (d, 2H).

10

Preparation 25: 4-[N'-(2-Chloro-acetyl)-hydrazinocarbonyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



4-Hydrazinocarbonyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (see reference WO 9703988 A1 19970208)(25 g, 103 mmol) was dissolved in dichloromethane (300 ml) and 4-methylmorpholine (12.5 ml, 113 mmol) was added. The mixture was cooled using an ice bath and chloroacetyl chloride (8.2 ml, 103 mmol) was added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and was stirred for 4 hours. The reaction mixture was partitioned with aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over magnesium sulphate, filtered and the filtrate evaporated to give the title compound as an off-white solid (29.6 g).

20

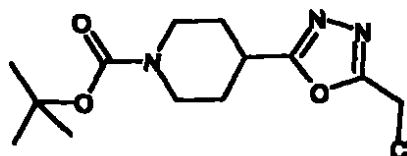
APCI MS m/z 318 $[M-H]^+$

Found; C, 48.01; H, 8.91; N, 12.85; $C_{19}H_{27}N_5O_4Cl \cdot 0.3 H_2O$ requires; C, 48.02; H, 7.01; N, 12.92%.

25

37
38

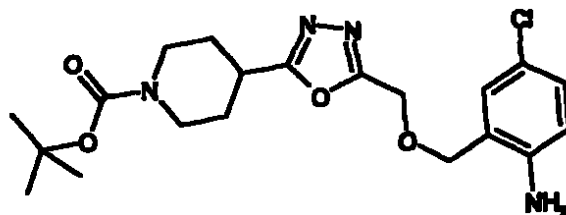
Preparation 26: 4-(5-Chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



The hydrazide of preparation 25 (5.0 g, 15.6 mmol) was suspended in dichloromethane (200 ml) and pyridine (8.4 ml, 78 mmol) added before cooling the mixture to 10°C. Trifluoroacetic anhydride (6.6 ml, 39 mmol) was added dropwise over 15 minutes and then stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was partitioned with water (50ml) and the organic layer dried over magnesium sulphate. The mixture was filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane as eluant (2:98) to give the title compound as a white solid (2.95 g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.45 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.85 (s, 2H)

Preparation 27: 4-[5-(2-Amino-5-chloro-benzyloxymethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

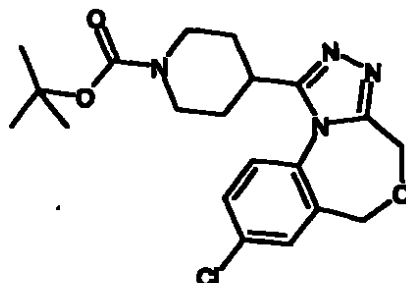


A solution of (2-Amino-5-chloro-phenyl)-methanol (1 g, 6.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise to an ice cooled suspension of sodium hydride (80% in mineral oil, 215 mg, 5.4 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and stirred for 1 hour. A solution of the oxadiazole of preparation 26 (1 g, 5.3 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50 ml) and sodium hydrogen carbonate solution (25 ml). The aqueous solution was washed with dichloromethane (2x20 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant to give the title compound (1.3 g) as a yellow solid.

APCI MS *m/z* 423 [M-H]⁺, 323 [M-Boc]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12 (d, 1H).

5 Preparation 28: 4-(8-Chloro-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulen-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



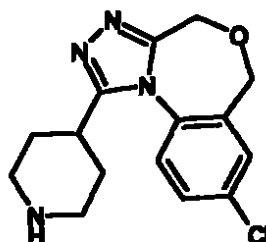
Toluene-4-sulfonic acid (80 mg, 0.48 mmol) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 27 (1.28 g, 3.0 mmol) in xylene and heated to 140°C for 18 hours. The xylene was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and sodium hydrogen carbonate solution (25 ml). The aqueous solution was washed with dichloromethane (2x20 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to give the title compound (730 mg) as a pale yellow foam.

APCI MS *m/z* 405 [MH]⁺, 305 [M-Boc]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.58 (m, 2H).

Found; C, 57.98; H, 6.17; N, 13.40; C₂₀H₂₃N₄O₂Cl 0.5H₂O requires; C, 58.04; H, 6.33; N, 13.54%.

Preparation 29: 8-Chloro-1-piperidin-4-yl-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



The triazole of preparation 28 (700 mg, 1.73 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 ml) and hydrochloric acid (4M in 1,4-dioxane, 12 ml) added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The 1,4-dioxane was removed under reduced pressure.

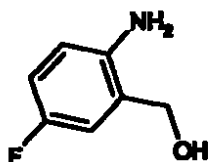
The residue was partitioned between dichloromethane (100 ml) and sodium hydrogen carbonate solution (25 ml). The aqueous solution was washed with dichloromethane (2x20 ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compound (410 mg) as a pale yellow foam.

APCI MS m/z 305 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.83 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.58 (m, 3H).

10

Preparation 30: (2-Amino-5-fluoro-phenyl)-methanol

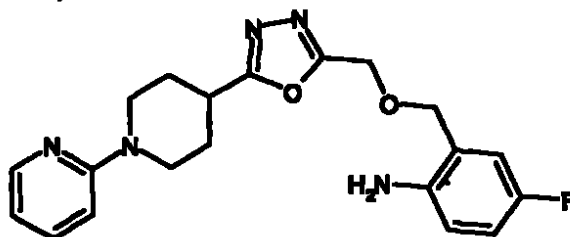


The title compound was prepared from 2-Amino-5-fluoro-benzoic acid, in 81% yield as an off-white solid, following the procedure described in preparation 7.

APCI MS m/z 142 $[M+H]^+$

15 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.80 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H)

Preparation 31: 4-Fluoro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

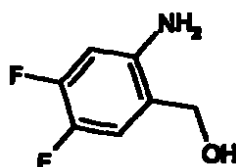


20 The title compound was prepared from the alcohol of preparation 30 and the oxadiazole of preparation 5, in 60% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 384 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.95 (dq, 2H), 2.18 (d, 2H), 3.06-3.21 (m, 3H), 4.33 (td, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.58-6.67 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 8.19 (d, 1H).

25

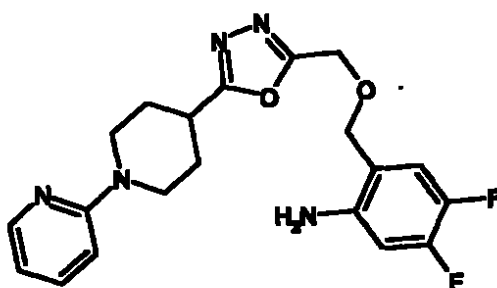
Preparation 32: (2-Amino-4,5-difluoro-phenyl)-methanol

The title compound was prepared from 2-Amino-4,5-difluoro-benzoic acid, in 86% yield as a yellow solid, following the procedure described in preparation 7.

5 APCI MS m/z 142 $[M+H-H_2O]^+$, 160 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.10 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H)

Preparation 33: 4,5-difluoro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

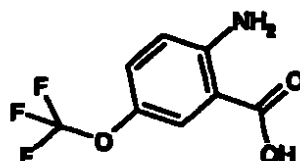


10

The title compound was prepared from the alcohol of preparation 32 and the oxadiazole of preparation 5, in 50% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 402 $[M+H]^+$

15 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.94 (dq, 2H), 2.09 (bd, 1H), 3.09 (bt, 2H), 3.18 (m, 1H), 4.20 (bs, 2H), 4.33 (td, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.64 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 8.19, (d, 1H)

Preparation 34: 2-Amino-5-trifluoromethoxy-benzoic acid

20 5-Trifluoromethoxy-1H-Indole-2,3-dione (3.48g, 15.0 mmol) was dissolved in 2N aqueous sodium hydroxide (90ml) and cooled to 17°C before adding 30% aqueous hydrogen peroxide solution (2.75ml, 27 mmol) dropwise over 20 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before adding concentrated hydrochloric acid (7ml). The resulting brown precipitate was filtered off and dried *in vacuo* at 50°C for 66 hours to give

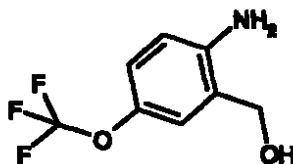
25 the title compound (1.83g) as a brown solid.

APCI MS m/z 220 $[M+H]^+$

39
40

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 6.80 (d, 1H) 7.24 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H)

Preparation 35: (2-Amino-5-trifluoromethoxy-phenyl)-methanol

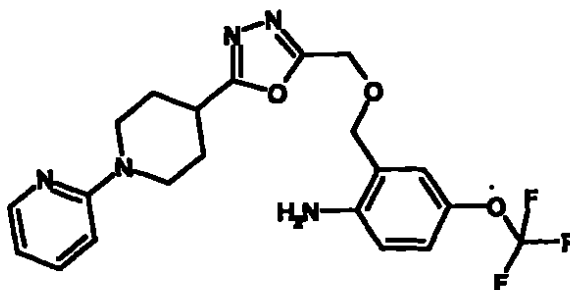


- 5 The title compound was prepared from the acid of preparation 34, in 62% yield as a white solid, following the procedure described in preparation 7.

APCI MS *m/z* 206 [M-H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.85 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H)

- 10 **Preparation 36: 2-[5-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-4-trifluoromethoxy-phenylamine**

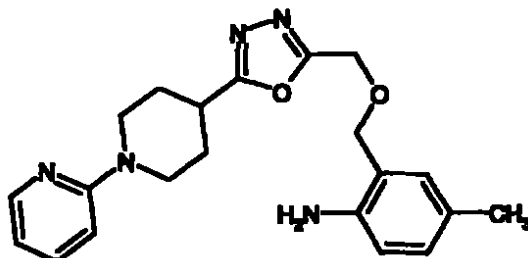


The title compound was prepared from the alcohol of preparation 35 and the oxadiazole of preparation 5, in 28% yield, using the procedure described in preparation 16.

- 15 APCI MS *m/z* 450 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.94 (dq, 2H), 2.16 (bd, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.37 (bd, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95-7.07 (m, 2H), 7.49 (t, 1H) 8.19, (d, 1H)

Preparation 37: 4-Methyl-2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxymethyl]-phenylamine

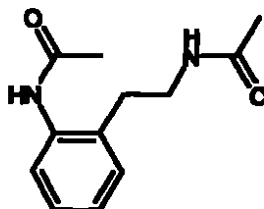


The title compound was prepared from (2-Amino-5-methyl-phenyl)-methanol (see Arch. Pharm. (1929), 583) and the oxadiazole of preparation 5, in 38% yield, using the procedure described in preparation 16.

APCI MS m/z 380 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 (dq, 2H), 2.16 (bd, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.37 (bd, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.58 (t, 1H)
8.09, (d, 1H)

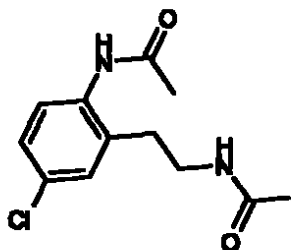
Preparation 38: N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-acetamide



A solution of acetic anhydride (9.6 ml, 101 mmol) in dichloromethane (50 ml) was added dropwise to a solution of 2-(2-Amino-ethyl)-phenylamine (see JACS 99, (1977), 5716)(8.0 g, 46 mmol) and triethylamine (8.4 ml, 60 mmol) in dichloromethane (200 ml). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours before partitioning with water (100 ml). The organic layer was washed with a saturated solution of brine (50 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to give the title compound (4.1 g) as an off-white solid.

APCI MS m/z 221 $[M+H]^+$

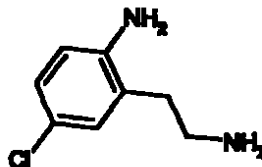
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 6.19 (bs, 1H), 7.03 (bt, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.88 (bs, 1H)
Found C, 65.18%, H, 7.27%, N, 12.70%; $C_{12}H_{16}N_2O_2$ requires C, 65.43%, H, 7.32%, N, 12.72%

Preparation 39: N-[2-(2-Acetylamino-ethyl)-4-chloro-phenyl]-acetamide

5 A solution of chlorine in glacial acetic acid (1.22M, 29 ml) was added dropwise to a solution of the acetamide of preparation 38 (7.78 g, 35 mmol) in glacial acetic acid (70 ml) and stirred at room temperature for 2 hours. The glacial acetic acid was removed under reduced pressure. The resulting solid was triturated with a mixture of ethyl acetate and propan-2-ol (7:3, 20ml) to give the title compound (4.83 g) as a pale yellow solid after filtration.

ESI MS m/z 277 $[M+Na]^+$

10 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 6.28 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.09 (bs, 1H)

Preparation 40: 2-(2-Amino-ethyl)-4-chloro-phenylamine dihydrochloride

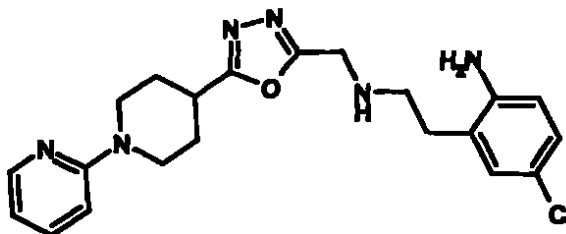
15 The compound from preparation 39 (4.83 g, 19 mmol) was suspended in 2 molar aqueous hydrochloric acid (50 ml) and heated to 100°C for 18 hours. Evaporation under reduced pressure gave a red solid which was triturated with propan-2-ol (15ml) to give the title compound as a pale pink solid (3.5 g) after filtration.

ESI MS m/z 171 $[M+H]^+$

20 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.00 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.15 (bs, 3H)

Found C, 39.29%, H, 5.45%, N, 11.46%; $C_{10}H_{11}N_2 \cdot 2HCl$ requires C, 39.45%, H, 5.38%, N, 11.50%

Preparation 41: 4-Chloro-2-(2-[[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-ethyl)-phenylamine

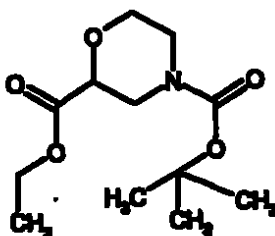


A solution of the amine of preparation 40 (3.5 g, 14.4 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 5 (4.0 g, 14.4 mmol) and triethylamine (7.0 ml, 50 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) and heated to 50°C for 4 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant followed by methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) to give the title compound as a brown oil (1.35 g).

APCI MS m/z 413 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 (dq, 2H), 2.15 (bdd, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.07 (dt, 2H), 3.14 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.31 (btd, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 8.19 (d, 1H)

Preparation 42: Morpholine-2,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester 2-ethyl ester



A mixture of 4-phenylmethyl-2-morpholinecarboxylic acid ethyl ester (J. Med. Chem. 1993, 36(6), 683-9), (8.4 g, 32.4 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (8.47 g, 38.9 mmol), 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (12.37 ml, 110 mmol) and 10% palladium on charcoal (900 mg) in ethanol (330 ml) was heated to 88°C for 22 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so the reaction was cooled, and additional 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (2.37 ml, 21 mmol) and 10% palladium on charcoal (900 mg) were added, and the reaction mixture heated for a further 12 hours at 88°C. The cooled mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residual brown oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of

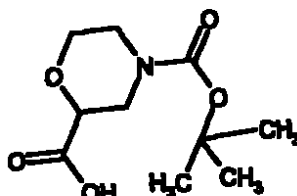
41
42

dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to give the title compound as a pale yellow oil, 5.97 g.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.10 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.25 (q, 2H).

5

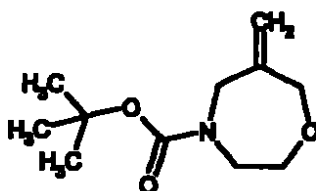
Preparation 43: Morpholine-2,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester



Lithium hydroxide (28 ml, 1M in water, 28 mmol) was added to a solution of the ester from preparation 42 (2.85 g, 11 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) and the reaction stirred at room temperature for 19 hours. The mixture was acidified to pH 3 using 2M hydrochloric acid, and then extracted with dichloromethane (2x70 ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow solid, 2.36 g.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 9H), 3.03-3.11 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H).

Preparation 44: 6-Methylene-[1,4]oxazepane-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester



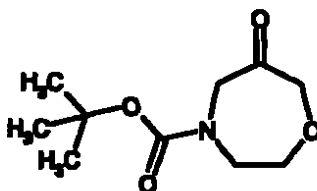
Sodium hydride (992.6 mg, 80% in mineral oil, 24.8 mmol) was added portionwise to a solution of (2-hydroxy-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (2 g, 12.4 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (20 ml) at -2°C , in order to maintain the temperature below 5°C . The mixture was then stirred for 30 minutes, cooled to -5°C , and a solution of 3-chloro-2-chloromethyl-1-propene (1.44 ml, 12.4 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 ml) added dropwise in order to maintain the temperature below 3°C . Once addition was complete, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ether (2x50 ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (10:90) to give the title compound as a clear oil, 713 mg.

-68-

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 9H), 3.51 (d, 2H), 3.72 (d, 2H), 4.00-4.20 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 5.04 (s, 1H).

APCI *m/z* 236 [MNa]⁺

5 **Preparation 45: 6-Oxo-[1,4]oxazepane-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

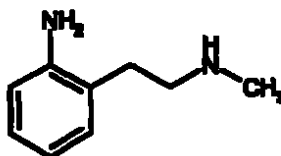


Sodium periodate (1.0 g, 4.69 mmol), followed by osmium tetroxide (0.15 ml, 2.5wt% solution in *tert*-butanol, 0.014 mmol), were added to a suspension of the alkene from preparation 44 (500 mg, 2.34 mmol) in dioxan (10 ml) and water (10 ml) and the reaction stirred at room temperature for 48 hours. The reaction was diluted with water (50 ml), brine added, and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a brown oil, 567 mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H), 3.68 (m, 2H), 3.91 (br m, 2H), 4.06 (br m, 2H), 4.11 (s, 2H).

APCI *m/z* 233 [M+NH₄]⁺

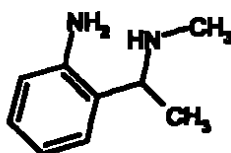
Preparation 46: 2-(2-Methylamino-ethyl)-phenylamine



A mixture of N-methyl-N-(2-(2-nitrophenyl)ethyl)amine (WO 9803473, pg 100) (3 g, 16.65 mmol) and Raney® nickel (500 mg) in ethanol (50 ml) was hydrogenated at 60 psi and room temperature for 2 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate evaporated under reduced pressure to give the title compound as an oil.

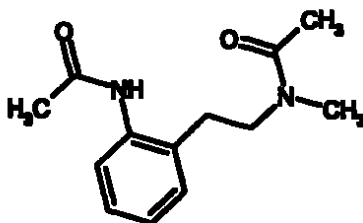
APCI MS *m/z* 152 [MH]⁺

25

42
43**Preparation 47: 2-(1-Methylamino-ethyl)-phenylamine**

Acetic acid (10 drops) was added to a solution of methylamine (10 g) in dichloromethane (150 ml) cooled to 5°C, followed by o-aminoacetophenone (3.5 g, 25.9 mmol), and the solution stirred for 10 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (1.5 g, 38.8 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. The reaction was diluted with water, the layers separated, and the organic solution evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil.

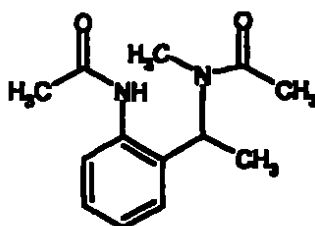
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.77-5.08 (br s, 1H), 6.56-6.78 (m, 2H), 7.02 (m, 2H).

Preparation 48: N-[2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl]-acetamide

4-Methylmorpholine (4.45 g, 44 mmol) and acetic anhydride (4.49 g, 44 mmol) were added to an ice-cooled solution of the amine from preparation 46 (2.2 g, 14.67 mmol) in dichloromethane (50 ml). 4-Pyrrolidinopyridine (100 mg, 0.7 mmol) was then added and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then washed with dilute hydrochloric acid (2x), sodium carbonate solution (2x), and brine (2x). It was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as an oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

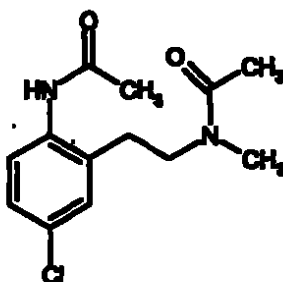
APCI *m/z* 235 [MH]⁺

Preparation 49: N-[2-[1-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl]-acetamide

The title compound was obtained as an oil, from the amine from preparation 47 and acetic anhydride, following a similar procedure to that described in preparation 48, except that no
5 4-pyrrolidinopyridine was added.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.55 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 6.02 (q, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 9.40 (br s, 1H).

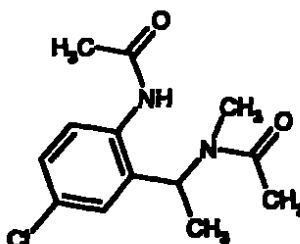
APCI MS *m/z* 257 [MNa]⁺

10 Preparation 50: N-[2-[2-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-4-chloro-phenyl]-acetamide

Chlorine (7.3 g) was bubbled into acetic acid (102 g). A portion of this solution (15 g) was added to an ice-cooled solution of the compound from preparation 48 (3.3 g, 14.1 mmol) in acetic acid (50 ml), and the reaction stirred at room temperature for 20 hours. The mixture
15 was concentrated under reduced pressure, and the residue dissolved in ethyl acetate. This solution was washed with saturated sodium carbonate solution and brine. It was then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure, to afford the title compound as a brown solid, 2.7 g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.16 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).

APCI MS *m/z* 291 [MNa]⁺

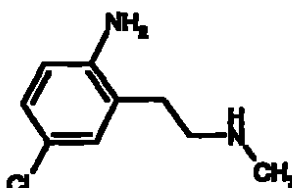
48
44**Preparation 51: N-[2-[1-(Acetyl-methyl-amino)-ethyl]-4-chloro-phenyl]-acetamide**

Chlorine (1.88 g) was bubbled into a solution of the compound from preparation 49 (6.4 g, 26.6 mmol) in acetic acid (30 ml) and the reaction stirred at room temperature for 24 hours.

5 The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue suspended in ethyl acetate. The solution was then washed with sodium bicarbonate solution and brine, before being dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The product was recrystallised from isopropyl ether and methanol to give the title compound, 3.5g.

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 6.00 (q, 1H), 7.24 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

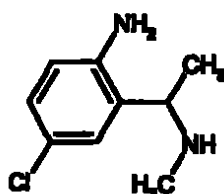
APCI MS *m/z* 291 [MH]⁺

Preparation 52: 4-Chloro-2-(2-methylamino-ethyl)-phenylamine

15

A solution of the compound from preparation 50 (2.6 g, 9.68 mmol) in 2N hydrochloric acid (100 ml) was stirred at 80°C for 1 hour, and a further 72 hours at room temperature. TLC analysis showed starting material remaining, so additional 12N hydrochloric acid (50 ml) was added and the reaction stirred at 90°C for a further 3 hours. The cooled mixture was
20 basified using aqueous 0.88 ammonia, and then extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were washed with formaldehyde solution (3x) and brine (2x), before being dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compound as an oil, 1.29 g.

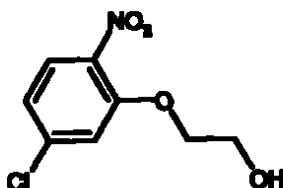
25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.99 (m, 2H).

Preparation 53: 4-Chloro-2-(1-methylamino-ethyl)-phenylamine

A solution of the compound from preparation 49 (3.40 g, 12.65 mmol) in 12N hydrochloric acid (150 ml) was stirred at 100°C for 24 hours. The cooled solution was treated carefully with aqueous 0.88 ammonia solution, and extracted with dichloromethane (3x). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give an oil, 2.24 g.

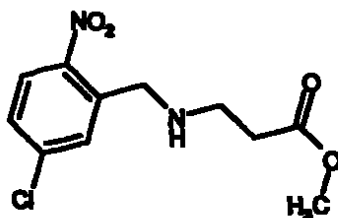
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.76 (q, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.99 (m, 2H).

10 APCI MS *m/z* 185 [MH]⁺

Preparation 54: 2-(5-Chloro-2-nitrophenoxy)-ethanol

Sodium hydride (125 mg, 60% dispersion in mineral oil, 3.13 mmol) was added to a mixture of 4-chloro-2-fluoronitrobenzene (500 mg, 2.85 mmol) and ethylene glycol (0.18 ml, 3.13 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 ml) and the reaction stirred at 80°C for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional sodium hydride (114 mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.85 mmol) and ethylene glycol (0.82 ml, 14.25 mmol) were added and the reaction stirred at 110°C for a further 18 hours. The cooled mixture was partitioned between water and dichloromethane, and the layers separated. The organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (50:50) as eluant to afford the title compound as a solid, 290 mg.

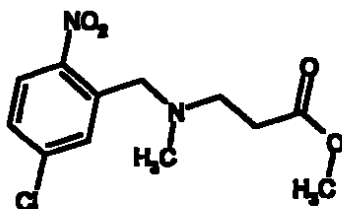
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.00 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

44
45**Preparation 55: 3-[(5-Chloro-2-nitro-benzyl)-amino]-propionic acid methyl ester**

A mixture of 4Å molecular sieve powder (16.9 g) and lithium hydroxide monohydrate (1.80 g, 43 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 ml) was stirred at room temperature for 20 minutes. β-Alanine methyl ester hydrochloride (5.0 g, 35.8 mmol) was added and the mixture stirred for a further 45 minutes. 2-(Bromomethyl)-4-chloro-1-nitrobenzene (J. Het. Chem. 1972; 9(1), 119-22) (8.98 g, 35.8 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered, the filtrate diluted with ethyl acetate (150 ml), then washed with brine (3x150 ml) and extracted with 2N hydrochloric acid (2x75 ml). The combined acidic extracts were basified using sodium carbonate, then extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 1.29 g.

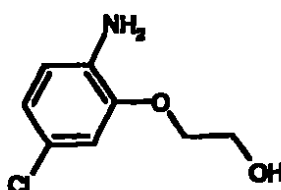
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.56 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H).

15 APCI MS *m/z* 272 [M-H]⁺

Preparation 56: 3-[(5-Chloro-2-nitro-benzyl)-methyl-amino]-propionic acid methyl ester

Formaldehyde (37% aq solution, 1.2 g, 26 mmol), followed by sodium triacetoxyborohydride (7.7 g, 36.4 mmol) and formic acid (30% aq, 3.1 g, 104 mmol), were added to a solution of the amine from preparation 55 (7.1 g, 26 mmol) in dichloromethane (70 ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue diluted with ethyl acetate, and the solution washed with 1N sodium hydroxide and brine. The solution was concentrated under reduced pressure and the crude product purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (100:0 to 95:5) to give the title compound, 6 g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.20 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

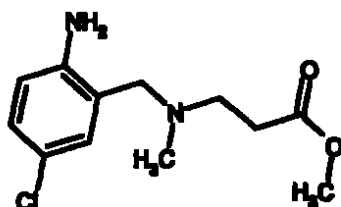
Preparation 57: 2-(2-Amino-5-chloro-phenoxy)-ethanol

A mixture of the compound from preparation 56 (280 mg, 1.29 mmol) and platinum oxide (80 mg) in ethanol (25 ml) was hydrogenated at room temperature and 60 psi for 5 hours.

- 5 The mixture was filtered, washing through with further ethanol, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to afford the title compound as an off-white solid, 195 mg.

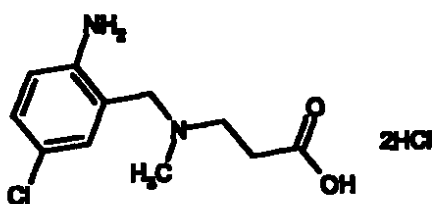
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.98 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (m, 2H).

10 APCI MS *m/z* 188 [MH]⁺

Preparation 58: 3-[(2-Amino-5-chloro-benzyl)-methyl-amino]-propionic acid methyl ester

- A mixture of the compound from preparation 56 (6.01 g, 22.0 mmol), and platinum oxide (500 mg) in ethanol (100 ml) was hydrogenated at 60psi and room temperature for 1 hour. The mixture was filtered through Celite®, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) to afford the title compound.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.16 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.62 (br s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H).

Preparation 59: 3-[(2-Amino-5-chloro-benzyl)-methyl-amino]-propionic acid dihydrochloride

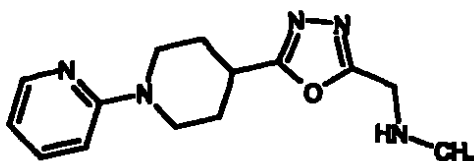
- A mixture of the ester from preparation 58 (1.1 g, 4.3 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), water (1.4 ml) and hydrochloric acid in dioxan (4M, 10 ml) was stirred at room temperature for 2 hours, followed by an additional 8 hours at 90°C. The cooled solution was

concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with ethyl acetate and toluene to afford the title compound.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.62 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (s, 1H).

5 APCI MS *m/z* 243 [MH]⁺

Preparation 60: Methyl-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amine



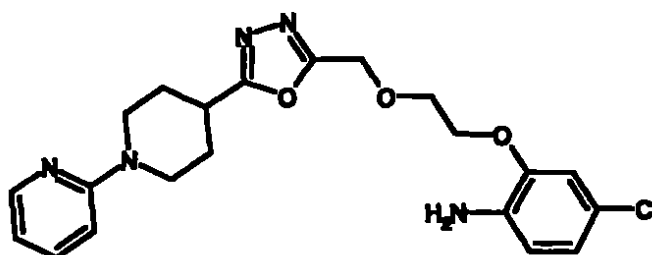
- 10 Methylamine (2.23 ml, 33% solution in ethanol, 17.9mmol) was added to a solution of the chloride from preparation 5 (1 g, 3.59 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml), and the solution stirred at room temperature for 18 hours. Additional methylamine (10 ml, 33% solution in ethanol) was added and the reaction stirred for a further 72 hours. The reaction was evaporated under reduced pressure, the solid triturated with ethyl acetate and the
- 15 precipitate removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane to afford the title compound as a crystalline solid.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.98 (m, 2H), 2.17 (br d, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.58 (br d, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.18 (d,

20 1H).

APCI *m/z* 274 [MH]⁺

Preparation 61: 4-Chloro-2-[2-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl(methoxy)-ethoxy]-phenylamine



25 Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 45 mg, 1.1 mmol) was added to an ice-cooled solution of the alcohol from preparation 57 (190 mg, 1 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), and the solution stirred for 30 minutes. A solution of the chloride from preparation 5 (310 mg, 1.1 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) was added and the reaction stirred at room

temperature for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of water (1 ml) and the mixture was then partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were separated, the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column

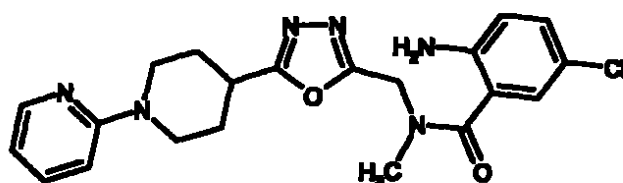
5 chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:methanol (98:4 to 95:5) to afford the title compound as a pale orange oil, 280 mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.99 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60-6.80 (m, 5H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 452 [MNa]⁺

10

Preparation 62: 2-Amino-5-chloro-N-methyl-N-[5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-benzamide



5-Chloroanthranilic acid (314 mg, 1.83 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-

15 ethylcarbodiimide hydrochloride (350 mg, 1.83 mmol) and N-methyl morpholine (0.4 ml, 3.64 mmol) were added to a solution of the amine from preparation 60 (500 mg, 1.83 mmol) in dichloromethane (20 ml) and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was washed with 10% citric acid solution, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated

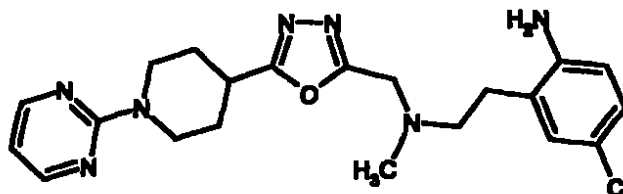
20 under reduced pressure. The combined aqueous phases were extracted with dichloromethane (2x25 ml), and the combined dichloromethane extracts evaporated under reduced pressure. The combined crude products were purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant, and the product azeotroped with dichloromethane and ether to afford the title compound as a white solid, 278 mg.

25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.92 (m, 2H), 2.16 (d, 2H), 3.02-3.22 (m, 6H), 4.32 (d, 2H), 4.85 (br s, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H).

APCI MS *m/z* 427 [MH]⁺

46
47

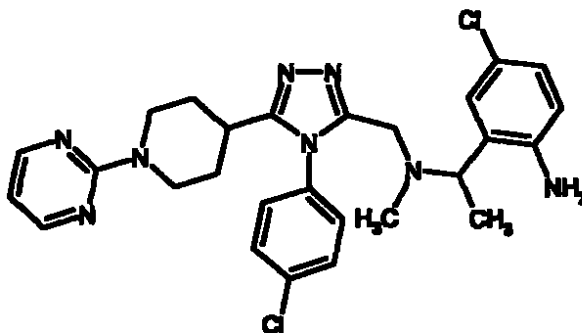
Preparation 63: 4-Chloro-2-(2-[methyl-5-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-amino)-ethyl)-phenylamine



A mixture of the amine from preparation 52 (1.1 g, 5.96 mmol), the chloride from preparation 6 (1.51 g, 5.42 mmol), N-methylmorpholine (0.60 g, 5.96 mmol) and sodium iodide (400 mg, 2.66 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was stirred at 50°C for 18 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The solution washed with water (3x) and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure, to give the title compound as a yellow oil, 1.77 g.

APCI MS m/z 428 $[MH]^+$

Preparation 64: 4-Chloro-2-(1-[4-(4-chloro-phenyl)-5-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl]-methyl-amino)-ethyl)-phenylamine



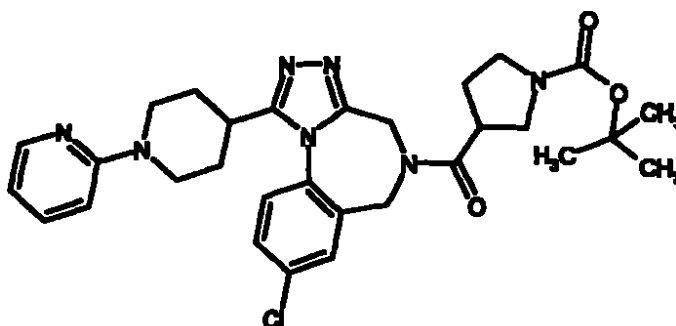
A mixture of the chloride from preparation 6 (1.37 g, 4.92 mmol), the amine from preparation 53 (1.0 g, 5.41 mmol), and potassium carbonate (0.75 g, 5.41 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was stirred at room temperature for 18 hours. Sodium iodide (40 mg, 2.67 mmol) was added and the reaction stirred for a further 24 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure, the residue dissolved in ethyl acetate and the solution washed with brine. The solution was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (99:1) to give the title compound as an oil, 1.30 g.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (d, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.88 (d, 1H), 4.74 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 8.32 (s, 2H).

APCI MS m/z 428 $[MH]^+$

Preparation 65: 3-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-carbonyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

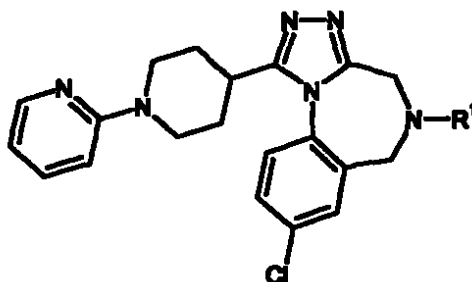
5



- 1-Hydroxybenzotriazole hydrate (426 mg, 3.16 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (656 mg, 3.42 mmol), triethylamine (0.91 ml, 6.58 mmol) and 1-*tert*-butyl-1,3-pyrrolidinedicarboxylate (J. Med. Chem. 44; 1; 2001; 94-1004) (900 mg, 3.95 mmol) were added to a suspension of the amine from example 4 (1 g, 2.63 mmol) in dichloromethane (20 ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional 1-hydroxybenzotriazole hydrate (355 mg, 2.63 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (506 mg, 2.63 mmol) and 1-*tert*-butyl-1,3-pyrrolidinedicarboxylate (600 mg, 2.63 mmol) were added and the reaction stirred for a further 18 hours. The mixture was partitioned between 2N sodium hydroxide solution and dichloromethane and the layers separated. The organic solution was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to afford the title compound as an off-white foam, 690 mg.
- ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 1.68-2.30 (m, 6H), 2.81-3.16 (m, 3H), 3.20-3.81 (m, 5H), 3.83-5.36 (m, 6H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38-7.62 (m, 4H), 8.18 (m, 1H).
- APCI MS m/z 578 $[MH]^+$

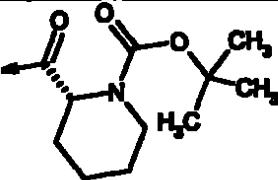
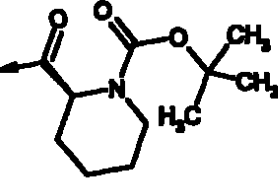
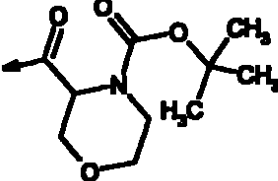
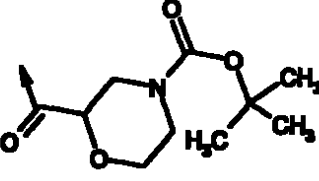
Preparations 66 to 72:

The following preparations of general formula:



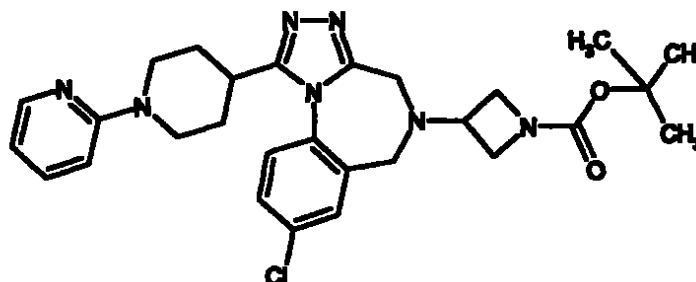
were prepared from the amine from example 4 and the appropriate acid, following a similar 5 procedure to that described in preparation 65.

Prep No	R¹	Yield (%)/ Form	Data
66		42	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.08-1.58 (m, 11H), 1.78-2.40 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 3H), 3.40-3.77 (m, 3H), 4.19-4.62 (m, 4H), 5.02-5.80 (m, 2H), 6.58-6.72 (m, 2H), 7.37-7.66 (m, 4H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 577 [M-H] ⁺
67		79 White solid	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.08-1.58 (m, 11H), 1.78-2.40 (m, 6H), 2.80-3.20 (m, 3H), 3.40-3.77 (m, 3H), 4.19-4.62 (m, 4H), 5.02-5.80 (m, 2H), 6.58-6.72 (m, 2H), 7.37-7.66 (m, 4H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 577 [M-H] ⁺
68		85	APCI MS <i>m/z</i> 591 [M-H] ⁺

69		58 white foam	APCI MS m/z 592 $[MH]^+$
70		58 white foam	APCI MS m/z 592 $[MH]^+$
71 ^a		55 off-white foam	APCI MS m/z 594 $[MH]^+$
72		69	APCI MS m/z 616 $[MNa]^+$

a-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholine-3-carboxylic acid (WO 03035077, example 6, step 1, p g 88) was used as the starting acid.

Preparation 73: 3-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



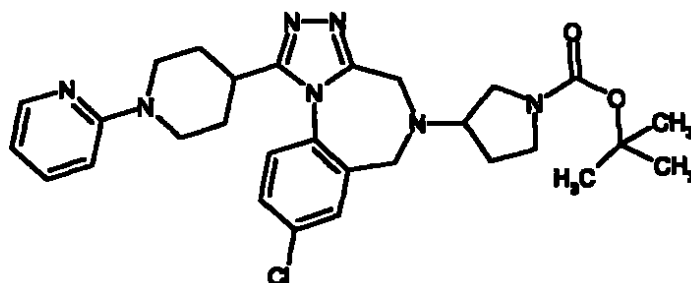
3-Oxo-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (JP 2002/255832, pg 6) (562 mg, 3.16 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.12 g, 5.28 mmol) were added to a suspension of the amine from example 4 (1 g, 2.63 mmol) in dichloromethane (50 ml), and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was partitioned between 2N sodium hydroxide and dichloromethane, the layers separated, and the organic phase evaporated under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant to afford the title compound as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.60-2.46 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 3H), 3.99-4.60 (m, 6H), 6.60 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.16 (m, 1H).

APCI MS m/z 558 $[\text{MNa}]^+$

5

Preparation 74: 3-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

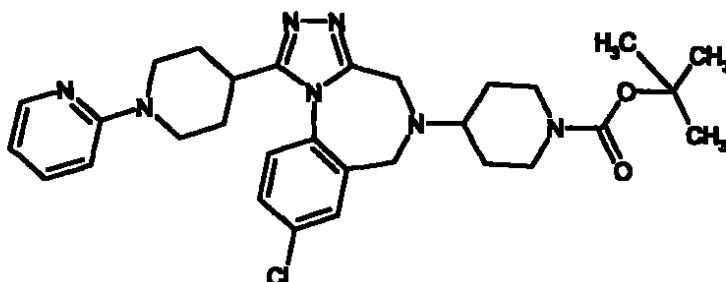


The title compound was obtained as an off-white solid in 53% yield from the amine from example 4 and 3-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, following a similar procedure to that described in preparation 73, except that acetic acid (3 drops) was also added to the reaction.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.75-2.55 (m, 5H), 2.80-3.90 (m, 11H), 4.20-4.45 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41-7.57 (m, 3H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS m/z 572 $[\text{MNa}]^+$

Preparation 75: 4-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



20

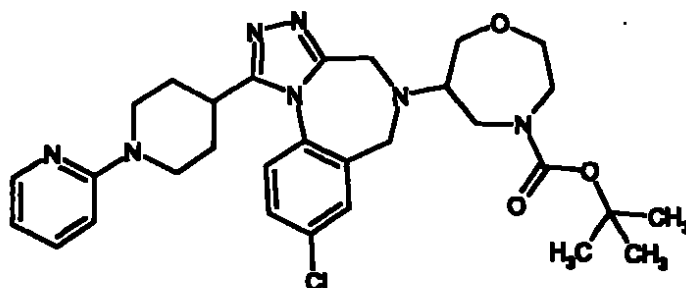
tert-Butyl 4-oxo-piperidinecarboxylate (628 mg, 3.16 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.12 g, 5.26 mmol) were added to a suspension of the amine from example 4 (1 g, 2.63 mmol) in dichloromethane (50 ml), and the reaction was stirred at room temperature for 72 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional *tert*-butyl 4-oxo-piperidinecarboxylate (628 mg, 3.16 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.12 g, 5.26 mmol) were added, and the reaction stirred for a further

25

5 hours. The mixture was partitioned between 2N sodium hydroxide (100 ml) and dichloromethane (100 ml), and the layers were separated. The organic phase was washed with brine (100 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless gum.

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 9H), 1.72-2.20 (m, 8H), 2.40 (m, 2H), 2.61-2.78 (m, 1H), 2.92-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-56 (m, 3H), 8.18 (m, 1H).

Preparation 76: 6-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-
10 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-[1,4]oxazepane-4-carboxylic acid

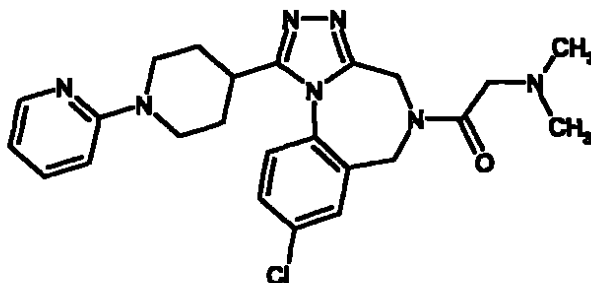


A solution of the ketone from preparation 45 (286 mg, 1.33 mmol) in dichloromethane (5 ml) followed by sodium triacetoxyborohydride (281.5 mg, 1.33 mmol) was added to a suspension of the amine from example 4 (500 mg, 1.31 mmol) in dichloromethane (20 ml),
15 and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional ketone (250 mg, 1.16 mmol) was added, and the reaction stirred for a further 70 hours. Saturated sodium bicarbonate solution (15 ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The layers were separated and the organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulphate and
20 evaporated under reduced pressure. The residual brown oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to afford the title compound, 189 mg.

APCI MS *m/z* 580 [MH]⁺

49
50

Preparation 77: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2-dimethylamino-ethanone

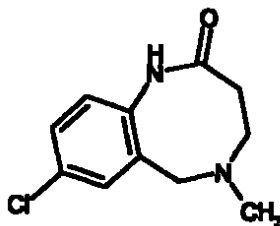


1-Hydroxybenzotriazole hydrate (107 mg, 0.79 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-
5 ethylcarbodiimide hydrochloride (184 mg, 0.86 mmol), triethylamine (0.23 ml, 1.65 mmol)
and N,N-dimethyl glycine (71.2 mg, 0.69 mmol) were added to a suspension of the amine
from example 4 (250 mg, 0.66 mmol) in dichloromethane (10 ml) and the reaction stirred at
room temperature for 18 hours. The reaction was partitioned between 2N sodium
hydroxide solution (10 ml) and dichloromethane (10 ml), the layers separated, and the
10 aqueous phase extracted with further dichloromethane (10 ml). The combined organic
solutions were washed with brine (20 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated
under reduced pressure. The residual gum was purified by column chromatography on
silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to give the title
compound as a white foam, 220 mg.

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.58-1.88 (m, 4H), 2.20-2.40 (2xs, 8H), 2.60-4.60 (m, 9H),
5.28-5.60 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 1H),
7.60 (d, 1H), 8.18 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 466 [MH]⁺

20 Preparation 78 : 8-Chloro-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-benzo[b][1,5]diazocin-2-one



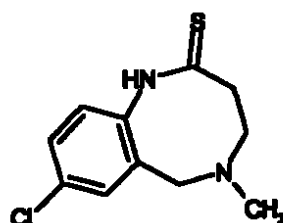
A mixture of the compound from preparation 59 (1.35 g, 4.3 mmol), N-methylmorpholine
(2.2 ml, 19.3 mmol) and O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium
hexafluorophosphate (2.3 g, 6 mmol) in dichloromethane (100 ml) was stirred at room
25 temperature for 18 hours. The reaction was washed with 1M sodium hydroxide solution
(3x), water and brine, then dried over magnesium sulphate and concentrated under
reduced pressure. The residue was triturated with ethyl acetate and the resulting solid

filtered off and dried to afford the title compound. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to afford additional title compound, 550 mg as a white solid (in total).

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H).

APCI MS *m/z* 225 [MH]⁺

Preparation 79: 8-Chloro-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-benzo[b][1,5]diazocine-2-thione



10

Sodium carbonate (254 mg, 2.4 mmol) was added to a solution of phosphorous pentasulphide (1.07 g, 2.4 mmol) in tetrahydrofuran (5.5 ml) at 5°C. The solution was cooled to 3°C, and the compound from preparation 78 (540 mg, 2.4 mmol) was added. Water (83 µl, 4.6 mmol) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with 0.88 ammonia, and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was adsorbed onto silica gel and purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 90:10:1) to afford the title compound (0.23 g).

15

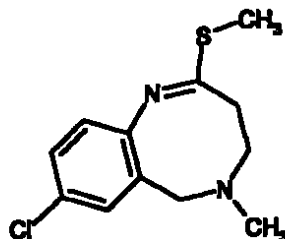
20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H).

APCI MS *m/z* 241 [MH]⁺

50-
51

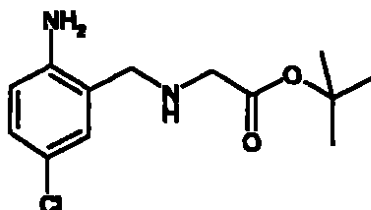
Preparation 80: 8-Chloro-5-methyl-2-methylsulphanyl-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[b][1,5]diazocine



Potassium *tert*-butoxide (0.55 ml, 1M in tetrahydrofuran, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of the compound from preparation 79 (131 mg, 0.55 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml), and the solution then stirred for 30 minutes. *P*-Methyl toluene sulphonate (102.4 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane and water, and the layers separated. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the title compound (152 mg).

APCI MS m/z 255 $[MH]^+$

Preparation 81: (2-Amino-5-chloro-benzylamino)-acetic acid *tert*-butyl ester



15

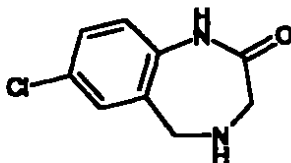
Chloro-acetic acid *tert*-butyl ester (500 mg, 3.34 mmol) was added to a solution of the amine of preparation 10 (1.04 g, 6.65 mmol) in THF (20 ml) and the reaction mixture was heated to 65°C for 20 hours. The mixture was allowed to cool and was filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the resulting gummy residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate to elute to give the title compound (726 mg) as a white crystalline solid.

20

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.50 (s, 9H), 3.28 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.02 (s, 1H).

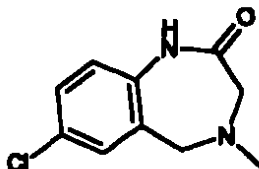
APCI MS m/z 271 $[MH]^+$, 293 $[MNa]^+$

25

Preparation 82: 7-Chloro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-one

To a degassed solution of the ester of preparation 81 (49.2 g, 181.7 mmol) in THF (500 ml) was added potassium tert-butoxide (20.38 g, 181.8 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. A second addition of potassium tert-butoxide (2.04 g, 18.2 mmol) was made and stirring continued for 15 minutes before a saturated solution of ammonium chloride was added (150 ml). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (4 dm³). The organic extracts were dried (MgSO₄) and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give a yellow solid which was triturated twice with pentane (150 ml) and filtered to give the title compound as an off-white crystalline solid (31.1 g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 3.54 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.27 (s, 1H).

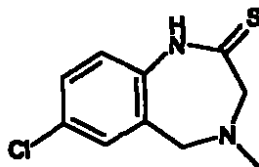
Preparation 83: 7-Chloro-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-one

Formaldehyde (37% w/v aqueous, 5 ml, 60 mmol) was added to a suspension of the amine of preparation 82 (8.4 g, 42.7 mmol) in dichloromethane (140ml) and acetic acid (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before adding sodium triacetoxyborohydride (14 g, 64.1 mmol) portionwise, and it was stirred for a further 30 minutes. The reaction mixture was partitioned between 2N aqueous hydrochloric acid (50 ml) and dichloromethane (200 ml). The organic layer was extracted a second time with 2N aqueous hydrochloric acid (50 ml) before being discarded. The combined acid layers were made basic with 2N causing precipitation of a pale yellow solid, which was filtered off. The filtrate was extracted twice with dichloromethane (2x 100ml) and added to a solution of the pale yellow solid filter cake that had been dissolved in dichloromethane (500 ml). The combined dichloromethane layers were dried (MgSO₄), filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. Trituration with diethyl ether gave the title compound as a pale yellow solid (7.1 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.54 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.58 (s, 1H).

APCI MS m/z 211 $[MH]^+$, 233 $[MNa]^+$

Preparation 84: 7-Chloro-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepine-2-thione

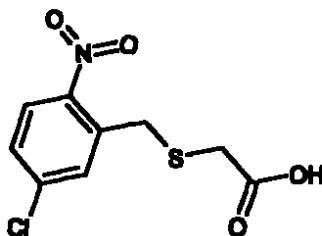


- 5 Sodium carbonate (1.08 g, 10 mmol) was added to a suspension of phosphorous pentasulphide (4.45 g, 10 mmol) in tetrahydrofuran (25ml) at 5°C. The solution was cooled to 3°C, and the compound from preparation 83 (2.11 g, 10 mmol) was added. Water (1 ml) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with 0.88 ammonia (50 ml) and
- 10 extracted with dichloromethane (2x 200ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant, to afford the title compound as a yellow solid (2.11 g)

- 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.62 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.34 (m,
- 15 2H), 10.1 (s, 1H).

APCI MS m/z 227 $[MH]^+$

Preparation 85: (5-Chloro-2-nitro-benzylsulfanyl)-acetic acid

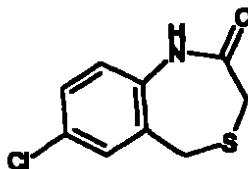


- 20 Mercapto-acetic acid (1.39 ml, 20 mmol) was dissolved in a 3.3 molar aqueous solution of sodium hydroxide (12ml, 40 mmol) and cooled in an ice bath, before an acetone (50 ml) solution of 2-Bromomethyl-4-chloro-1-nitro-benzene (T.J. McCord et al, J. Het. Chem. 1972, 119-122) (5 g, 20 mmol) was added slowly. The resulting solution was stirred for 20 hours at room temperature before being diluted with water (50ml) and extracted with
- 25 dichloromethane (25 ml). The aqueous phase was made acidic with acetic acid and extracted with dichloromethane (2x 25 ml). The combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give the title product as an off-white foam (3.65 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.15 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.85 (br s, 1H).

APCI MS *m/z* 280 [MH]⁺

5 **Preparation 86: 2-Chloro-5,9-dihydro-8-thia-5-aza-benzocycloheptan-6-one**

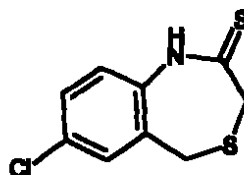


To a solution of the nitro compound of preparation 85 (2.59 g, 9.9 mmol) in ethanol (100 ml) was added platinum oxide (1 g). The mixture was hydrogenated at room temperature, under a pressure of 40 p.s.i. for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool before
10 filtering through a plug of Arbocel[®]. The filtrate was evaporated and the residue suspended in xylene (50 ml) before heating to 150°C for 20 hours. The mixture was allowed to cool and purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane to elute, followed by ethyl acetate, to afford a buff solid which was triturated with diethyl ether to afford the title compound as a white solid (850 mg)

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.05 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

APCI MS *m/z* 212 [MH]⁺

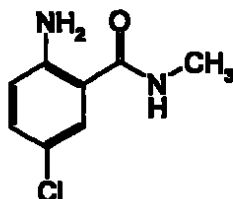
Preparation 87: 2-Chloro-5,9-dihydro-8-thia-5-aza-benzocycloheptan-6-thione



20

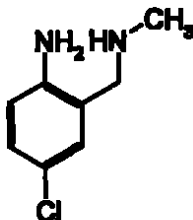
Sodium carbonate (394 mg, 3.7 mmol) was added to a suspension of phosphorous pentasulphide (1.65 g, 3.7 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) at 5°C. The solution was cooled to 3°C, and the compound from preparation 86 (750 mg, 3.5 mmol) was added. Water (4 drops) was added dropwise, and the resulting mixture stirred at room
25 temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with 0.880 ammonia (75 ml), and extracted with dichloromethane (2x 35ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid (603 mg).

30 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.55 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 9.20 (br s, 1H).

APCI MS m/z 230 $[MH]^+$ **Preparation 88: 2-amino-5-chloro-N-methylbenzamide**

- 5 To a solution of 5-chloroisatoic anhydride (10.0 g, 51 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) at ambient temperature was added a 40% w/w aqueous solution of methylamine (19.80 g, 255 mmol) dropwise. The mixture was stirred at an ambient temperature for 1 hour. Ethyl acetate (100 ml) and water (100 ml) were added and the phases separated. The aqueous layer was back extracted with ethyl acetate (100 ml) and the combined organics
- 10 were evaporated under reduced pressure to afford a white solid, which was recrystallised from toluene (60 ml) to afford the title compound as a white solid (8.15 g)
- ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.86 (s, 3H), 6.71-6.73 (d, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)

15

Preparation 89: (2-amino-5-chlorobenzyl)methylamine

20

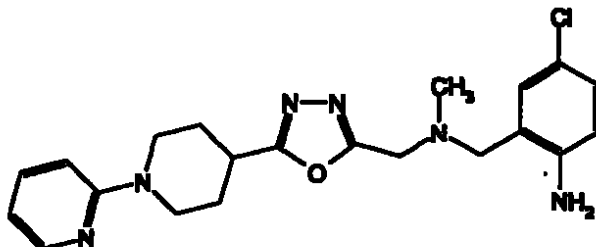
25

To a suspension of 2-amino-5-chloro-N-methylbenzamide (20.08 g, 109 mmol) and sodium borohydride (12.37 g, 327 mmol) in tetrahydrofuran (200ml) was added boron trifluoride diethyl etherate, dropwise, at $T < 15^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at an ambient temperature for 1 hour before heating to reflux for 6 hours. The reaction mixture was cooled in an ice water bath and a solution of piperazine (75.08 g, 872 mmol) in water (530 ml) was added dropwise. The mixture was then heated to reflux for 16 hours. The mixture was cooled to an ambient temperature and ethyl acetate (100 ml) was added. The phases were separated and the aqueous layer back extracted with ethyl acetate (40 ml). The combined organic phases were washed with water (3 x 80 ml) and evaporated under reduced pressure to afford an orange oil (17.58 g, 103 mmol)). The oil was dissolved in ethyl acetate (175 ml) and benzenesulfonic acid (16.29 g, 103 mmol) and stirred at an ambient temperature for 2 hours. The white precipitate was collected by filtration to afford the benzenesulfonate salt (24.12 g). The white solid was partitioned

between dichloromethane (240 ml) and 2M sodium hydroxide (240 ml) and the phases were separated. The organic phase was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless oil (10.78 g)

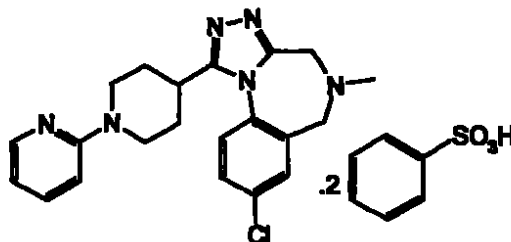
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.55-6.57 (d, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H)

Preparation 90: (2-amino-5-chlorobenzyl)methyl[5-(1-pyridin-2-yl)peridin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl]amine



- 10 The oxadiazole of preparation 5b (2.77 g, 9.93 mmol) was heated at reflux with the amine of preparation 89 (2.53 g, 14.9 mmol) and sodium hydrogen carbonate (0.88 g, 10.43 mmol) in acetonitrile for 5 hours. The mixture was cooled and water (20 ml) and dichloromethane (20 ml) were added. The phases were separated and the organic phase was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as an oil (4.8 g)
- 15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.91-2.01 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.07-3.21 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.29-4.33 (m, 2H), 6.55-6.57 (d, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.69-6.71 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H)

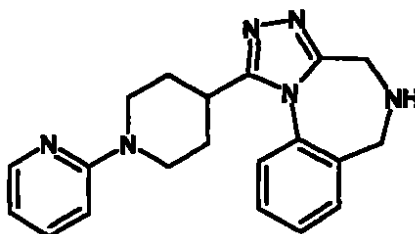
Preparation 91: 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene dibesylate



- 5 To a suspension of 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene (25.3 g, 64 mmol) in methanol (250 ml) was added benzenesulfonic acid (20.3 g, 128 mmol). The yellow solution was heated to 60°C for 1 hour and then allowed to cool to ambient temperature and stirred for 16 hours. The mixture was cooled in iced water for 1 hour before filtering under vacuum to afford a
- 10 white granular solid which, after being dried at 50 °C under vacuum for 16 hours, afforded the title compound (41.3 g).

- ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 1.62-1.82 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 1H), 4.13-4.27 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.40-7.54 (m, 6H), 7.62-7.73 (m, 5H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.82-7.94 (m, 1H); (Found C, 55.6; H, 5.0; N, 11.8%. C₂₈H₂₅ClN₅O₈S₂ requires C, 55.7; H, 5.0; N, 11.8%).
- 15

- Example 1: 1-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene**
- 20



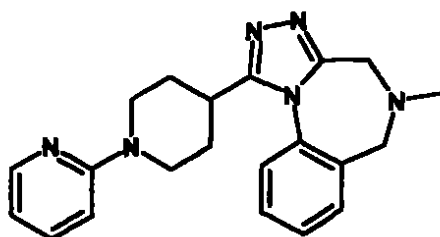
- Toluene-4-sulfonic acid (100 mg, 0.58 mmol) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 13 (2.45 g, 6.8 mmol) and heated to 150°C for 18 hours. The mixture was cooled and purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant, followed by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in ethyl acetate (10:1:90), followed by
- 25

methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (7:1:93) as eluant to give, after trituration with ethyl acetate, the title compound (770 mg) as a brown solid.

APCI MS m/z 347 $[MH]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.40 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.73 (s, 2H),
 5 3.88 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 8.17 (d, 1H)

Example 2: 5-Methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



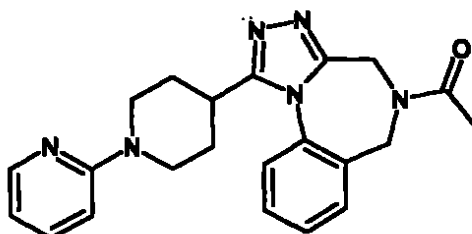
10

Formaldehyde (37% w/v aqueous, 1 ml, 81 mmol) was added to a solution of the amine of example 1 (100 mg, 0.28 mmol) in dichloromethane (20ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before sodium triacetoxyborohydride (500mg, 2.4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for a further 0.25 hours. The
 15 dichloromethane was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between 2N aqueous sodium hydroxide solution (50ml) and ethyl acetate (50ml). The organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulphate before filtering and evaporating the filtrate under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow foam (75 mg)

20 APCI MS m/z 381 $[MH]^+$, 384 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 2.08 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 8.18 (d, 1H)

Example 3: 1-[1-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone

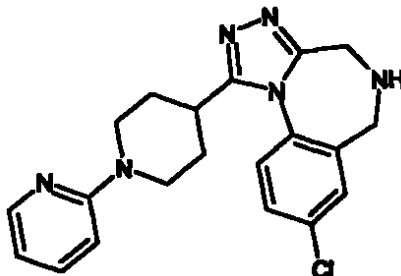


Acetyl chloride (22 mg, 0.29 mmol) was added to an ice cooled solution of the amine of
5 example 1 (100 mg, 0.29 mmol) in dichloromethane (50ml) and stirred at room
temperature for 2 hours. The dichloromethane was evaporated off under reduced
pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using methanol and
ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to give the title compound
as a brown foam (102 mg).

10 APCI MS m/z 389 $[MH]^+$, 412 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.50 - 2.28 (m, 7H, rotamers), 3.01 (brs, 2H), 3.10 (m, 1H),
4.00 - 5.00 (m, 6H, rotamers), 6.61 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (m, 2H),
8.18 (m, 1H)

15 **Example 4: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene**



Toluene-4-sulfonic acid (100 mg, 0.58 mmol) was added to a solution of the oxadiazole of
preparation 14 (4.65 g, 12 mmol) and heated to 140°C for 18 hours. The mixture was
20 cooled and purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium
hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to give the title compound (2.0 g) as an
off-white solid.

APCI MS m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

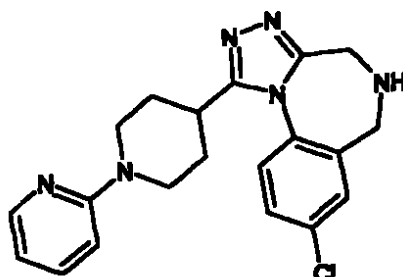
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.20 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H),
25 3.92 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.17 (d,
1H)

-94-

Found; C, 59.90; H, 5.48; N, 20.50; $C_{20}H_{21}N_9Cl \cdot 0.33CH_2Cl_2$ requires; C, 59.72; H, 5.34; N, 20.55%.

Example 4b: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene

5



Trifluoroacetic acid (2.9 ml, 38 mmol) was added to a tetrahydrofuran solution of the oxadiazole of preparation 14b (10 g, 25 mmol) and heated to 65-67°C for 6 hours. The reaction mixture was cooled and adjusted to pH 7 with sodium hydroxide (5M) before vacuum distillation to ethyl acetate.

The reaction mixture was then adjusted to pH 10 with further sodium hydroxide (5M) followed by cooling to 10°C for 1 hour. The product was isolated by filtration and then reslurried in water before re-filtering. The product, a white solid, was dried under vacuum (7.75 g).

15 APCI MS m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

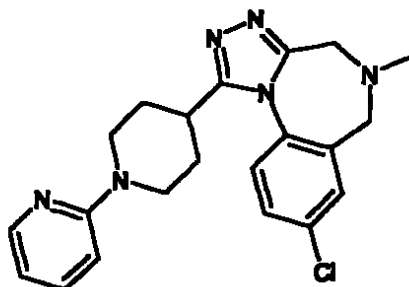
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.20 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.17 (d, 1H)

Found; C, 59.90; H, 5.48; N, 20.50; $C_{20}H_{21}N_9Cl \cdot 0.33CH_2Cl_2$ requires; C, 59.72; H, 5.34; N, 20.55%.

20

55
56

Example 5: 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride



Formaldehyde (37% w/v aqueous, 0.1 ml, 1.2 mmol) was added to a solution of the amine
5 of example 4 (200 mg, 0.53 mmol) in dichloromethane (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before sodium triacetoxyborohydride (500mg, 2.4 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for a further 18 hours. The reaction mixture was partitioned between 2N aqueous sodium hydroxide solution (10ml) and dichloromethane (10ml). The organic layer was evaporated under reduced pressure and
10 purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant. The residue was dissolved in dichloromethane (2ml) and hydrochloric acid (1M in diethyl ether, 2ml) was added. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown foam (96 mg).

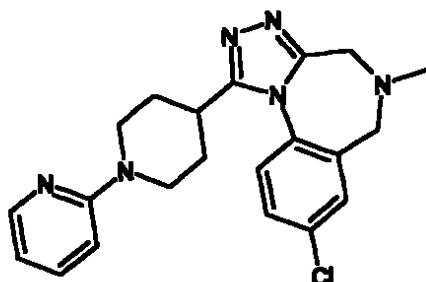
APCI MS m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

15 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.00 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.08 (t, 1H)

Found; C, 44.30; H, 5.52; N, 14.65; $C_{21}H_{22}N_6Cl$ 0.33 CH_2Cl_2 3HCl. 2.5 H_2O requires; C, 44.37; H, 5.53; N, 14.53%.

20

Example 5b: 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



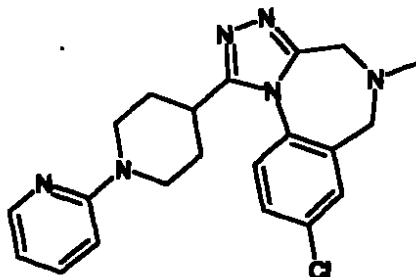
To a solution of the thioamide of preparation 84 (80 mg, 0.35 mmol) in butan-1-ol was
25 added the hydrazide of preparation 1 (78 mg, 0.35 mmol) and the mixture was heated to 100°C for 20 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and

the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane: Methanol: 0.880 ammonia (90:10:1) as eluant, to afford the title compound as a brown foam (80 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.00 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.18 (t, 1H)

APCI MS *m/z* 395 [MH]⁺, 417 [MNa]⁺

10 **Example 5c: 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride**



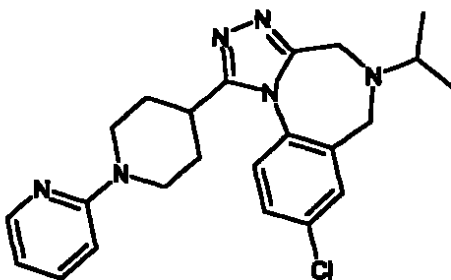
Acetic acid (3 ml, 52 mmol) was added to a solution of the amine of example 4b (10 g, 26 mmol) in dichloromethane (100 ml) followed by formaldehyde (37% w/v aqueous, 3.2 ml, 39 mmol). In a separate vessel sodium triacetoxyborohydride (6.7 g, 31 mmol) was slurried in dichloromethane and cooled to <10°C. The imine solution was then added dropwise to the cold slurry over 15 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 hours, after which time the reaction mixture was partitioned between 2N aqueous sodium hydroxide solution and dichloromethane. The organic phase was then washed three times with a 50% aqueous solution of sodium metabisulfite, followed by a final water wash. The dichloromethane solution was distilled to half volume before adding EtOAc and further distilled to remove the remaining dichloromethane. EtOH was added and the reaction mixture heated for a further 0.5 hours, before cooling to 10°C and isolating the product as a white solid. The solid was dried under vacuum at 50°C for 16 hours to afford the title compound (7.48 g).

25 APCI MS *m/z* 395 [MH]⁺, 417 [MNa]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 2.00 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.06 (t, 1H)

Found; C, 44.30; H, 5.52; N, 14.65; C₂₁H₂₃N₅Cl 0.33CH₂Cl₂ 3HCl 2.5H₂O requires; C, 44.37; H, 5.53; N, 14.53%.

Example 6: 8-Chloro-5-isopropyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride



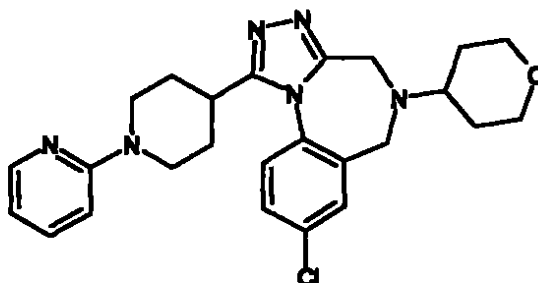
Acetone (0.1 ml, 1.36 mmol) was added to a solution of the amine of example 4 (200 mg, 0.53 mmol) in dichloromethane (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before sodium triacetoxyborohydride (500mg, 2.4 mmol) was added, and the reaction mixture stirred for a further 18 hours. The reaction mixture was partitioned between 2N aqueous sodium hydroxide solution (10ml) and dichloromethane (10ml). The organic layer was evaporated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant. The residue was dissolved in dichloromethane (2ml) and hydrochloric acid (1M in diethyl ether, 2ml) was added. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown foam (161 mg).

APCI MS m/z 423 $[MH]^+$, 445 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.57 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.80-8.06 (m, 5H)

Found; C, 46.51; H, 5.98; N, 13.96; $C_{22}H_{27}N_6Cl$ 0.28 CH_2Cl_2 3HCl. 2.5 H_2O requires; C, 46.51; H, 5.96; N, 13.96%.

Example 7: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene

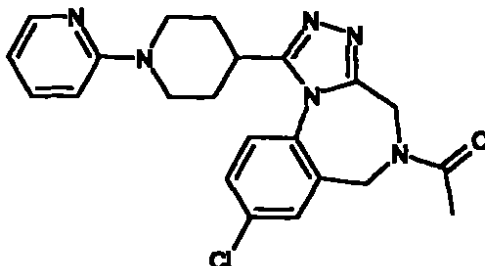


5 Tetrahydro-pyran-4-one (68 mg, 0.68 mmol) was added to a solution of the amine of example 4 (130 mg, 0.34 mmol) in dichloromethane (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before sodium triacetoxyborohydride (217mg, 1.0 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for a further 18 hours. Further tetrahydro-pyran-4-one (68 mg, 0.68 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (217mg, 1.0 mmol) were added and the reaction mixture was heated to 40°C for 24 hours. The reaction mixture was partitioned between 2N aqueous sodium carbonate solution (10ml) and ethyl acetate (50ml). The organic layer was washed three times with 2N aqueous sodium carbonate solution (10ml), once with saturated aqueous brine, and then dried over magnesium sulphate before filtering and evaporating the filtrate under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using a gradient of ethyl acetate in pentane (0% to 30%) as eluant, followed by chromatography on silica gel using a gradient of methanol in dichloromethane (0% to 5%) as eluant, to afford the title compound as a brown foam (80 mg).

APCI MS m/z 465 $[MH]^+$, 487 $[MNa]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.57-1.75 (m, 4H), 1.75-2.20 (m, 6H), 2.72 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.60-4.10 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.45-7.59 (m, 3H), 8.17 (d, 1H).

Example 8: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone dihydrochloride



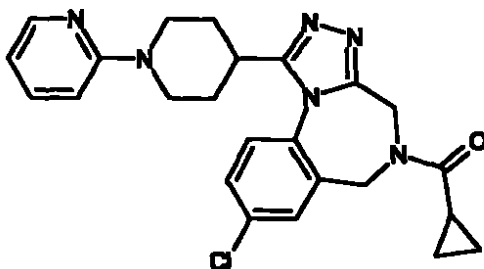
Acetyl chloride (0.1 ml, 1.4 mmol) was added to an ice cooled solution of the amine of example 4 (200 mg, 0.53 mmol) in dichloromethane (5ml) and stirred at room temperature for 20 hours. Dichloromethane was evaporated off under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant. The residue was dissolved in dichloromethane (2ml) and hydrochloric acid (1M in diethyl ether, 2ml) was added, and the solvents evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown foam (110 mg).

ESI MS m/z 423 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.95-2.40 (m, 7H, rotamers), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.20-4.90 (m, 4H, rotamers), 4.82 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.07 (t, 1H)

Found C, 45.94%, H, 5.77%, N, 14.35%; $C_{22}H_{23}ClN_6O \cdot 0.40CH_2Cl_2 \cdot 3.07H_2O$ requires C, 45.98%, H, 5.50%, 14.36%

Example 9: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-cyclopropyl-methanone dihydrochloride

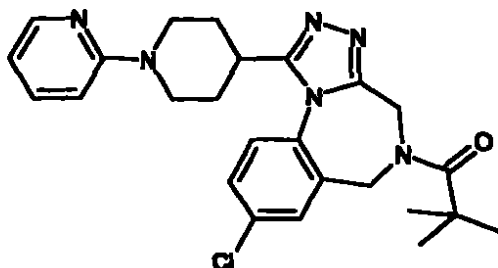


The title compound was prepared from Cyclopropanecarbonyl chloride and the amine of example 4, in 50% yield, using the procedure described in example 8.

ESI MS m/z 449 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 0.83-1.00 (m, 4H), 1.80-2.50 (m, 4H, rotamers), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.89 (bt, 1H), 4.20-5.0 (m, 3H, rotamers), 4.86 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.82 (bd, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 8.08 (t, 1H)

Example 10: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one dihydrochloride



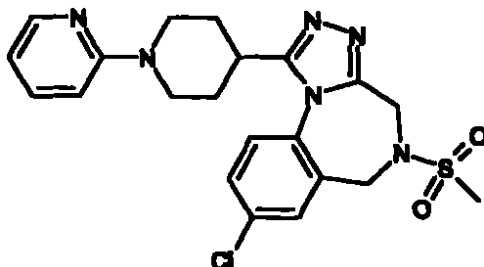
The title compound was prepared from 2,2-Dimethyl-propionyl chloride and the amine of example 4, in 54% yield, using the procedure described in example 8.

APCI MS m/z 465 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.40 (s, 9H), 1.80-2.80 (m, 4H, rotamers), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.88 (bt, 1H), 4.10-5.00 (m, 4H, rotamers), 4.85 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.08 (t, 1H)

10

Example 11: 8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



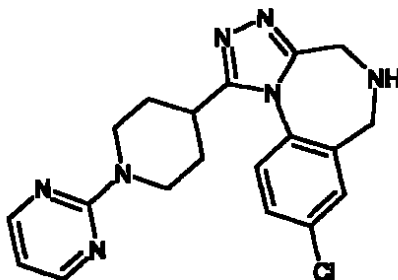
Methanesulfonyl chloride (0.1ml, 1.29 mmol) was added to an ice cooled solution of the amine of example 4 (200 mg, 0.53 mmol) in dichloromethane (5ml) and stirred at room temperature for 20 hours. The dichloromethane was evaporated off under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant, to afford the title compound as a brown foam (71 mg).

APCI MS m/z 459 $[M+H]^+$, 481 $[M+Na]^+$

Found C, 52.98%, H, 5.05%, N, 17.20%; $C_{21}H_{23}ClN_6O_2S \cdot 0.25CH_2Cl_2$ requires C, 53.15%, H, 4.93%, 17.50%

20

Example 12: 8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene

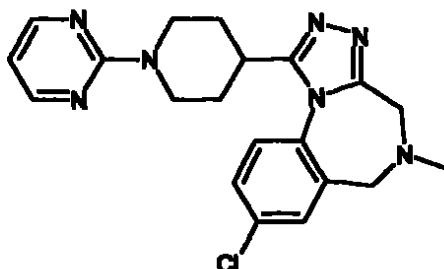


Toluene-4-sulfonic acid (5 mg, 0.03 mmol) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 15 (2.34 g, 5.9 mmol) and heated to 140°C for 18 hours. The mixture was cooled and purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to afford the title compound (1.12 g) as an off-white solid.

ESI MS m/z 382 $[M+H]^+$

- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.20 (m, 4H), 2.95 (bt, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.75 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 8.22 (d, 2H)
Found C, 57.24%, H, 5.31%, N, 24.10%; C₁₉H₂₀ClN₇·0.25CH₂Cl₂ requires C, 57.36%, H, 5.13%, 24.32%

Example 13: 8-Chloro-5-methyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



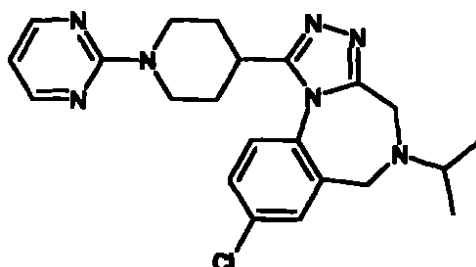
- Formaldehyde (37% w/v aqueous, 0.1 ml, 1.2 mmol) was added to a solution of the amine of example 12 (100 mg, 0.26 mmol) in dichloromethane (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 0.25 hours before sodium triacetoxyborohydride (111mg, 0.53 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for a further 18 hours. The mixture was partitioned between 2N aqueous sodium hydroxide solution (10ml) and dichloromethane (10ml). The organic layer was evaporated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel using methanol in dichloromethane (5:95) as eluant to afford the title compound as a brown foam (86 mg).

ESI MS m/z 382 $[M+Na]^+$

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.50-2.20 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.98 (bt, 2H), 3.10 (bt, 1H), 3.20-3.90 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 8.26 (d, 2H)
 Found C, 59.12%, H, 5.50%, N, 24.00%; C₂₀H₂₂ClN₇·0.15CH₂Cl₂ requires C, 59.23%, H, 5.66%, N, 23.99%

5

Example 14: 8-Chloro-5-isopropyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



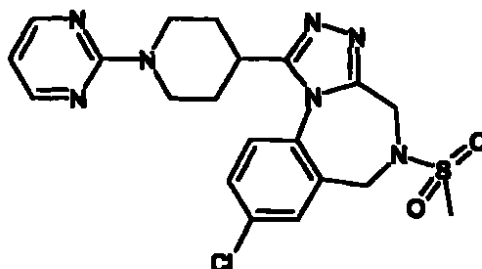
The title compound was prepared from acetone and the amine of example 12, in 65% yield, using the procedure described in example 13.

ESI MS *m/z* 382 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.20 (d, 6H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.90-3.07 (m, 3H), 3.18 (t, 1H), 3.30-4.00 (m, 4H), 4.78 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 8.30 (d, 2H)

Found C, 60.55%, H, 6.24%, N, 21.73%; C₂₂H₂₅ClN₇·0.22CH₂Cl₂ requires C, 60.17%, H, 6.03%, N, 22.11%.

Example 15: 8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



20

The title compound was prepared from the amine of example 12, in 69% yield, using the procedure described in example 11.

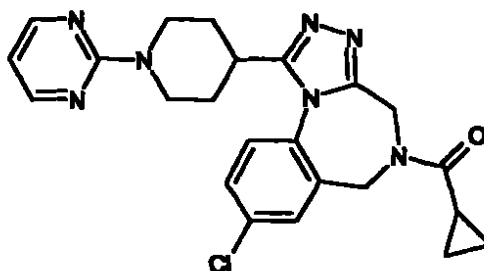
APCI MS *m/z* 460 [M+H]⁺, 482 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.40-2.40 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.90-4.20 (m, 5H), 4.40-5.30 (m, 4H), 6.52 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 8.32 (d, 2H)

25

59
60

Example 16: [8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H, 6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-cyclopropyl-methanone



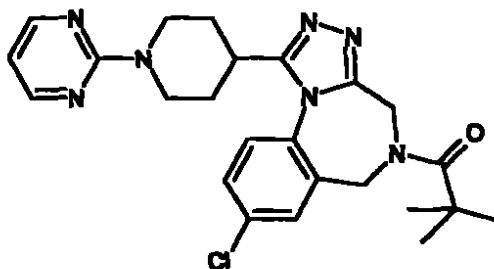
The title compound was prepared as an off-white foam from cyclopropanecarbonyl chloride and the amine of example 12, in 69% yield, using the procedure described in example 3.

APCI MS m/z 472 $[M+Na]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.40-2.40 (m, 6H), 2.70-3.20 (m, 3H), 4.40-5.80 (m, 5H), 6.61 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 8.32 (d, 2H)

10

Example 17: 1-[8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-one



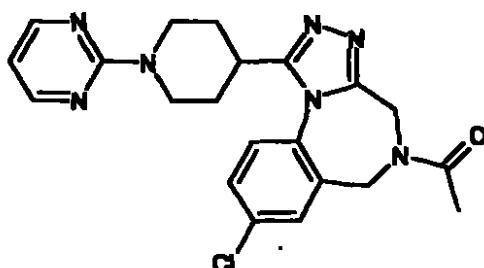
The title compound was prepared from 2,2-Dimethyl-propanoyl chloride and the amine of example 12, in 42% yield, using the procedure described in example 3.

APCI MS m/z 488 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (s, 9H), 1.40-2.40 (m, 7H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.60-5.00 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.54-7.68 (m, 2H), 8.29 (d, 1H)

20

Example 18: 1-[8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone

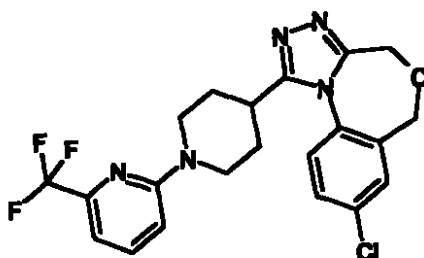


The title compound was prepared from acetyl chloride and the amine of example 12, in 37% yield, using the procedure described in example 3.

APCI MS m/z 424 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-2.50 (m, 10H), 2.70-3.30 (m, 4H), 4.70-4.90 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 8.33 (d, 2H)

Example 19: 8-Chloro-1-(6'-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



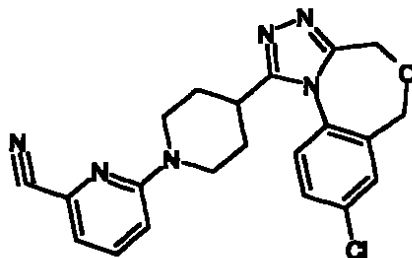
2-Chloro-8-trifluoromethyl-pyridine (55 mg, 0.30 mmol) and potassium carbonate (41 mg, 0.30 mmol) were added to a solution of the amine of preparation 29 (45 mg, 0.15 mmol), in N,N -dimethylformamide (2 ml). The mixture was heated at $100^\circ C$ for 18 hours before evaporation under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant to afford the title compound (30 mg), as a brown foam.

APCI MS m/z 450 $[M+H]^+$, 472 $[M+Na]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.88-2.08 (m, 4H), 3.01 (bt, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H).

60
61

Example 20: 4-(8-Chloro-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulen-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-6'-carbonitrile



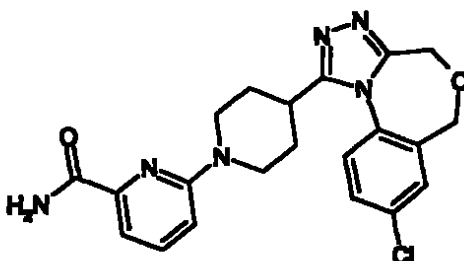
The title compound was prepared from 6-Chloro-pyridine-2-carbonitrile and the amine of preparation 29, in 61% yield, using the procedure described in example 19.

APCI MS m/z 407 $[M+H]^+$, 429 $[M+Na]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.88-2.08 (m, 4H), 3.03 (bt, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.46 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.72-7.78 (, 3H)

Found C, 61.31%, H, 4.73%, N, 20.38%; $C_{21}H_{18}ClN_5O \cdot 0.25H_2O$ requires C, 61.31%, H, 4.78%, N, 20.43%

Example 21: 4-(8-Chloro-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulen-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-6'-carboxylic acid amide

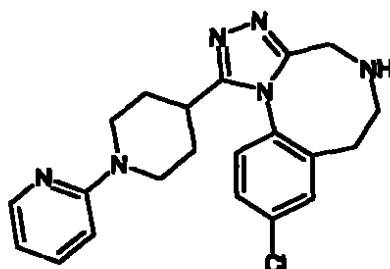


15 Powdered potassium hydroxide (46 mg, 81 mmol) was added to a solution of the carbonitrile of example 20 (110 mg, 0.27 mmol) in 2-Methyl-propan-2-ol (6 ml). The mixture was heated at 100°C for 18 hours before evaporation under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant, to afford the title compound (62 mg),
20 as an off-white solid.

APCI MS m/z 425 $[M+H]^+$, 447 $[M+Na]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.89-2.07 (m, 4H), 3.01 (bt, 2H), 3.42 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.52 (bd, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.72-7.78 (m, 4H)

Example 22: 13-Chloro-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene



Toluene-4-sulfonic acid (50 mg, 0.3 mmol) was added to a solution of the oxadiazole of preparation 41 (1.35 g, 3.3 mmol) and heated to 140°C for 2 hours. The mixture was cooled and purified by chromatography on silica gel using ethyl acetate followed by methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant, to afford the title compound (273 mg) as an off-white solid.

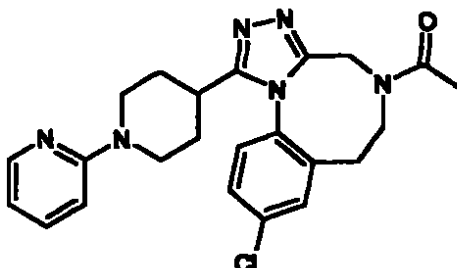
APCI MS m/z 398 $[M+H]^+$

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42 (bd, 1H), 1.65 (dq, 1H), 2.05 (dt, 1H), 2.16 (bd, 1H), 2.32 (dq, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.46 (dt, 1H), 4.18 (bd, 1H), 4.38 (bd, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 8.17 (d, 1H)

Found C, 62.41%, H, 5.98%, N, 20.45%; C₂₁H₂₅ClN₅·0.12CH₂Cl₂ requires C, 62.72%, H,

5.78%, N, 20.75%

Example 23: 1-[13-Chloro-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaen-8-yl]-ethanone



Acetic anhydride (35 μ l, 0.37 mmol) was added to a solution of the amine of example 22 (120 mg, 0.30 mmol) and triethylamine in dichloromethane (5ml) and stirred at room temperature for 2 hours. The dichloromethane was evaporated off under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (5:0.5:95) as eluant, to afford the title compound as a white solid (120 mg).

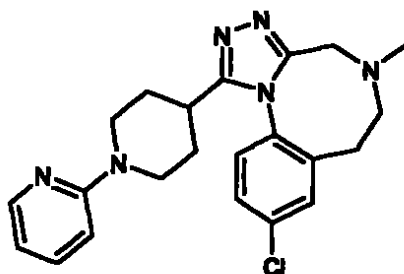
APCI MS m/z 437 $[M+H]^+$, 459 $[M+Na]^+$

62

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.44 (bd, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.28 (dt, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.83-3.05 (m, 3H), 3.66 (d, 1H), 4.15 (bd, 1H), 4.41 (bd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 8.14 (d, 1H)

- 5 Found C, 61.92%, H, 5.93%, N, 18.38%; C₂₁H₂₃ClN₈·0.80H₂O requires C, 61.70, H, 5.90%, N, 18.77%

Example 24: 13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene



10

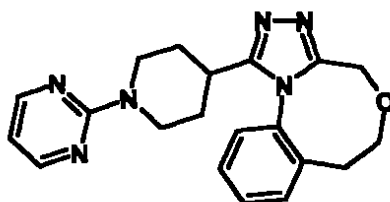
The title compound was prepared from the amine of example 22, in 78% yield, using the procedure described in example 2.

APCI MS *m/z* 409 [M+H]⁺, 431 [M+Na]⁺

- 15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.41 (bd, 1H), 1.62 (dq, 1H), 2.14 (bd, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.96 (dt, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.35 (bd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 8.12 (d, 1H)

Example 25: 3-(1-Pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-8-oxa-2,4,5-triaza-tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene

20

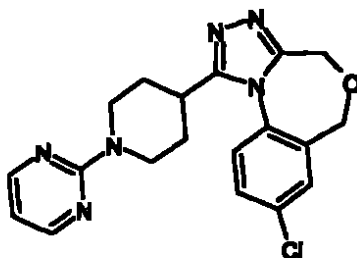


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 24, in 50% yield, using the procedure described in example 22.

ESI MS *m/z* 384 [M+H]⁺

- 25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.48 (bd, 1H), 1.65 (dq, 1H), 2.20 (bd, 1H), 2.31 (dq, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.11 (dt, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.32 (d, 2H)

Example 26: 8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene

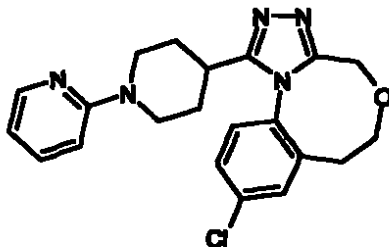


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 23, in 70% yield, using the procedure described in example 22.

ESI MS m/z 383 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.92-2.13 (m, 4H), 3.07 (t, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.53 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.33 (d, 2H)

Example 27: 13-Chloro-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-8-oxa-2,4,5-triazatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene



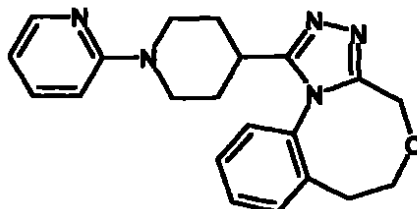
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 22, in 40% yield, using the procedure described in example 22.

APCI MS m/z 396 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (bd, 1H), 1.66 (dq, 1H), 2.17 (bd, 1H), 2.36 (dq, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.55 (t, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.40 (bd, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 8.15 (d, 1H)

Found C, 62.84%, H, 5.54%, N, 17.34%; $C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0.08CH_2Cl_2$ requires C, 62.88%, H, 5.55%, N, 17.39%.

Example 28: 3-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-8-oxa-2,4,5-triazatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene dihydrochloride

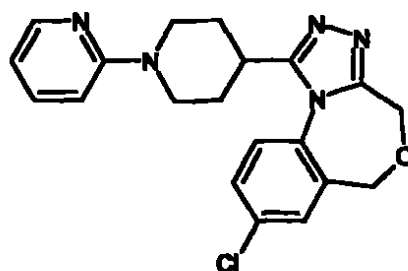


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 21, in 49% yield, using the procedure described in example 22. The dihydrochloride salt was prepared using the procedure described in example 8.

APCI MS m/z 362 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.67-1.81 (m, 2H), 2.32 (dq, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.25 (dt, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.45-3.62 (m, 3H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.40 (bd, 1H), 5.07 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.06 (t, 1H).

Example 29: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



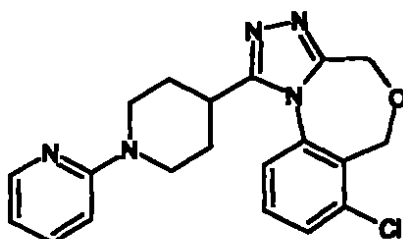
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 20, in 60% yield, using the procedure described in example 22.

APCI MS m/z 382 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.97 (bd, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.98 (dt, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

Found C, 60.19%, H, 5.17%, N, 17.31%; $C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0.27CH_2Cl_2$ requires C, 60.14%, H, 5.11%, N, 17.30%

Example 30: 7-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene dihydrochloride

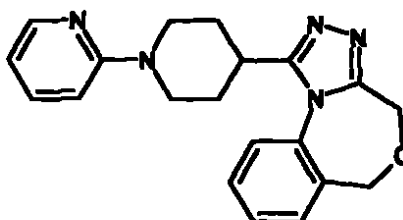


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 17, in 21% yield, using the procedure described in example 22. The dihydrochloride salt was prepared using the procedure described in example 8.

APCI MS m/z 382 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.50 (bt, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.77-7.95 (m, 3H), 8.00 (dd, 1H), 8.09 (t, 1H).

Example 31: 1-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 16, in 41% yield, using the procedure described in example 22.

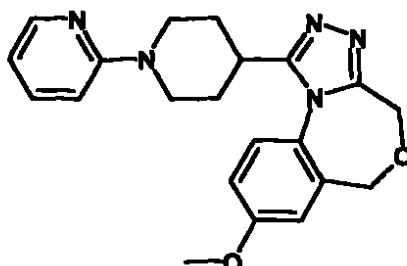
APCI MS m/z 348 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.98 (bd, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 8.18 (d, 1H)

Found C, 64.55%, H, 5.84%, N, 17.92%; $C_{20}H_{21}N_5O \cdot 0.40CH_2Cl_2 \cdot 0.08C_6H_{10}$ requires C, 64.82%, H, 5.84%, N, 17.96%

63
64

Example 32: 8-Methoxy-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene dihydrochloride

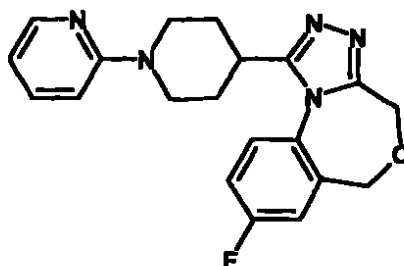


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 19, in 68% yield, using the procedure described in example 22. The dihydrochloride salt was prepared using the procedure described in example 8.

ESI MS m/z 379 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.08 (bq, 2H), 2.30 (bd, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.32 (bd, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.60, (d, 1H), 7.97(d, 1H), 8.08 (t, 1H).

Example 33: 8-Fluoro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



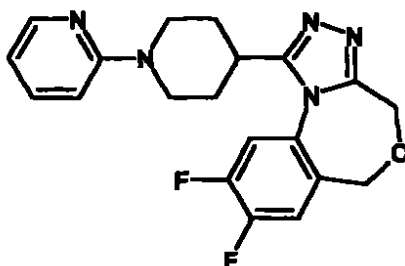
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 31, in 62% yield, using the procedure described in example 22.

APCI MS m/z 366 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.90-2.16 (m, 4H), 2.97 (dt, 2H), 3.16 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 2H), 8.15 (d, 1H)

Found C, 64.47%, H, 5.56%, N, 18.50%; $C_{20}H_{20}FN_5O \cdot 0.07CH_2Cl_2 \cdot 0.07EtOAc$ requires C, 64.74%, H, 5.53%, N, 18.55%.

Example 34: 8,9-Difluoro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene dihydrochloride



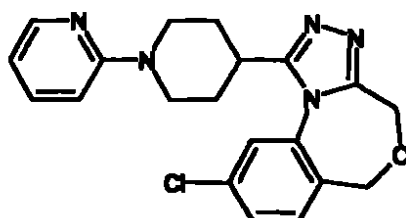
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 33, in 44% yield, using the procedure described in example 22. The dihydrochloride salt was prepared using the procedure described in example 8.

APCI MS m/z 384 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.00-2.13 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 2H), 3.52 (dt, 2H), 4.33 (bd, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 8.06 (t, 1H)

Found C, 49.58%, H, 5.01%, N, 14.25%; $C_{22}H_{19}F_2N_5O \cdot 2HCl \cdot 0.30CH_2Cl_2 \cdot 0.58H_2O$ requires C, 49.53%, H, 4.66%, N, 14.23%

Example 35: 9-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene dihydrochloride



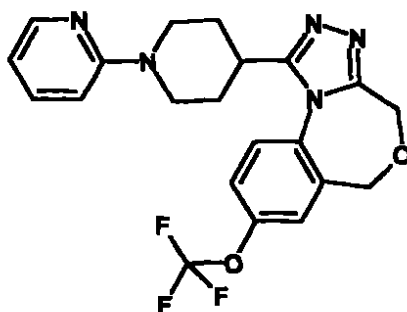
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 18, in 54% yield, using the procedure described in example 22. The dihydrochloride salt was prepared using the procedure described in example 8.

APCI MS m/z 383 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.55 (dt, 2H), 4.00 (bd, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.81 (s, 2H), 8.00 (m, 3H)

64
65

Example 36: 1-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-8-trifluoromethoxy-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



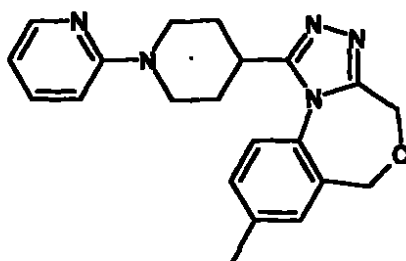
The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 36, in 44% yield, using the procedure described in example 22.

APCI MS m/z 432 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.99 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.00 (dt, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 8.16 (d, 1H)

Found C, 58.16%, H, 4.77%, N, 15.84%; $C_{21}H_{20}F_3N_6O_2$ requires C, 58.47%, H, 4.67%, N, 16.23%

Example 37: 8-Methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene

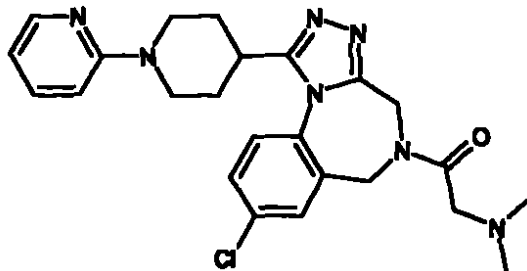


The title compound was prepared from the oxadiazole of preparation 37, in 48% yield, using the procedure described in example 22.

APCI MS m/z 362 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.99 (m, 4H), 2.43 (m, 3H), 2.96 (dt, 2H), 3.41 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.66 (brs, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.44-7.60 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 8.06 (d, 1H)

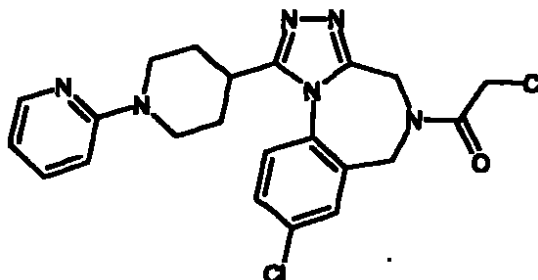
Example 38: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2-dimethylamino-ethanone



A solution of HBTU (152 mg, 0.38 mmol) in N,N-dimethylacetamide (1.9 ml) was added to
 5 a solution of the amine of example 4 (97 mg, 0.26 mmol), triethylamine (1.5 μ l, cat.) and dimethylamino-acetic acid (36 mg, 0.26 mmol) in N,N-dimethylacetamide (2.5 ml) and heated to 50°C for 2 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (10ml) and 2M aqueous sodium hydroxide solution (10ml). The organic phase was dried over
 10 magnesium sulphate before being evaporated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel using methanol and ammonium hydroxide in dichloromethane (7:1:93) as eluant to afford the title compound (70 mg) as a brown foam.
 APCI MS m/z 466 $[M+H]^+$

Found C, 60.14%, H, 5.93%, N, 20.29%; $C_{24}H_{22}ClN_7O \cdot 0.2HCl \cdot 0.20CH_2Cl_2$ requires C,
 15 60.18%, H, 5.93%, N, 20.30%

Example 39: 2-Chloro-1-[8-chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone



20 Triethylamine (1.37 ml, 9.81 mmol) and chloroacetyl chloride (0.35 ml, 4.35 mmol) were added to a solution of the amine from example 4 (1.5 g, 3.95 mmol) in dichloromethane (50 ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. TLC analysis showed starting material remained, so additional chloroacetyl chloride (0.35 ml, 4.35 mmol) was added and the reaction was stirred for an additional 1.5 hours. The mixture was partitioned
 25 between dichloromethane and 2N sodium hydroxide solution and the layers separated. The aqueous phase was extracted with further dichloromethane and the combined organic

65
66

solutions were washed with brine (50 ml), dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The residual foam was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to afford the title compound as a foam, 1.12 g.

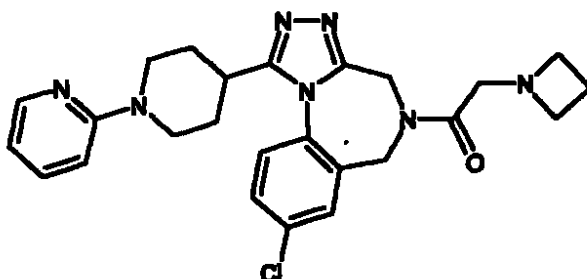
5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.30-2.60 (m, 4H), 2.84-3.20 (m, 3H), 3.40-4.80 (m, 8H), 6.62 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 8.18 (m, 1H).

APCI MS m/z 457 $[\text{MH}]^+$

Microanalysis found: C, 55.13; H, 4.81; N, 17.19. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}; 0.33\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requires C, 55.26; H, 4.71; N, 17.31%.

10

Example 40: 2-Azetidin-1-yl-1-[8-chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone



Potassium carbonate (227 mg, 1.65 mmol) and azetidine (0.06 ml, 0.82 mmol) were added to a solution of the chloro compound from example 39 (250 mg, 0.55mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml) and the reaction mixture stirred at 70°C for 18 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between water (10 ml) and ethyl acetate (10 ml), and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x10 ml). The combined organic solutions were washed with water (20 ml) and brine (10 ml), then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to afford the title compound as a white foam, 55 mg.

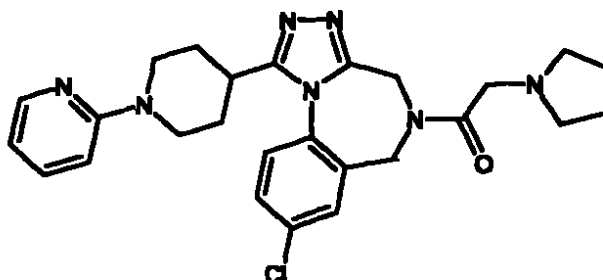
15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.68-2.30 (m, 6H), 2.80-3.90 (m, 11H), 4.10-4.50 (m, 2H), 5.10-5.55 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

Microanalysis found: C, 60.26; H, 5.83; N, 19.55. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}; 0.33\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requires C, 60.12; H, 5.71; N, 19.38%.

30

Example 41: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanone



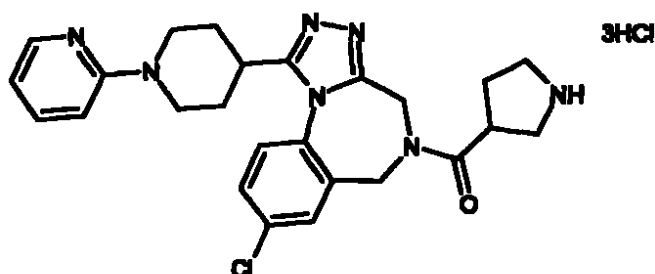
The title compound was obtained as a pale yellow foam from the chloro compound from example 39 and pyrrolidine, following the procedure described in example 40.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.54-2.01 (m, 8H), 2.05-4.00 (m, 11H), 4.20-4.45 (m, 2H), 5.10-5.58 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.56-7.74 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS m/z 492 $[\text{MH}]^+$

10

Example 42: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-pyrrolidin-3-yl-methanone trihydrochloride



A solution of hydrochloric acid in dioxan (2.98 ml, 4M) was added to a solution of the protected amine from preparation 65 (690 mg, 1.10 mmol) in dichloromethane (5 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid (744 mg).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.00-2.22 (m 3H), 2.56 (m, 1H), 3.38-4.01 (m, 14H), 4.24-4.41 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.00-8.10 (m, 2H).

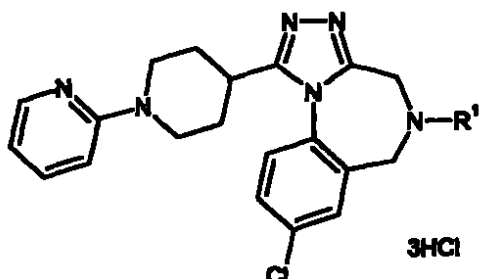
20

APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

46
67

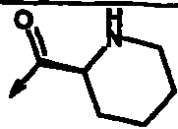
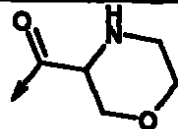
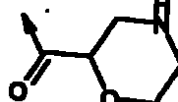
Examples 43 to 49:

The following compounds of general structure:

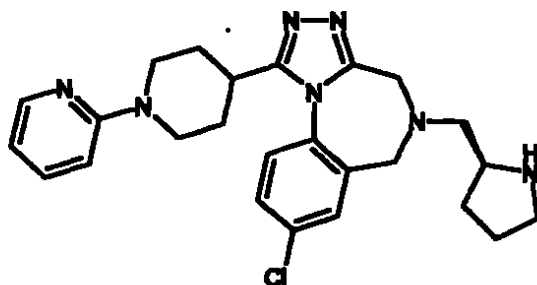


were prepared quantitatively from the appropriate protected amines following the
5 procedure described in example 42.

Ex No	R'	Form	Data
43		Solid	^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.88-2.70 (m, 8H), 3.38-3.83 (m, 6H), 4.50-5.63 (m, 6H), 7.02 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (m, 1H). APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$
44		Solid	^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.80-2.80 (m, 8H), 3.22-3.78 (m, 6H), 3.82-5.12 (m, 6H), 7.01 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.05 (m, 1H). APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$
45		solid	APCI MS m/z 491 $[\text{M-H}]^-$
46		White solid	^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.40-2.60 (m, 10H), 3.38-3.83 (m, 6H), 3.90-5.60 (m, 6H), 7.02 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.79-8.18 (m, 5H). APCI MS m/z 491 $[\text{M-H}]^-$

47		White solid	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 1.40-2.70 (m, 10H), 3.04-4.75 (m, 12H), 7.00 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.80-8.18 (m, 5H). APCI MS <i>m/z</i> 491 [M-H] ⁺
48		White solid	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 1.96-2.37 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.36-3.70 (m, 7H), 3.79-3.98 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.20-4.66 (m, 4H), 5.04-5.62 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 494 [MH] ⁺
49		White solid	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 1.40-2.40 (m, 4H), 3.20-3.78 (m, 10H), 3.98-5.41 (m, 6H), 7.00 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 516 [MNa] ⁺

Example 50: 8-Chloro-5-pyrrolidin-(2S)-2-ylmethyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



- 5 Borane (1M solution in tetrahydrofuran, 7.25 ml, 7.25 mmol) was added to a suspension of the amide from example 43 (398 mg, 0.725 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), and the mixture was heated under reflux for 2 hours. Hydrochloric acid (6M) was added until no more gas was evolved, and the reaction mixture was heated under reflux for a further 3

67
68

hours. The cooled mixture was basified using 2 N sodium hydroxide solution, and then extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The colourless gum was purified by column chromatography on silica gel using

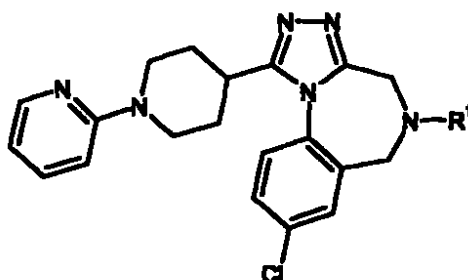
5 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (80:20:3) as eluant, to afford the title compound as a white foam, 98 mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.59-2.18 (m, 7H), 2.58 (m, 2H), 2.80-3.76 (m, 10H), 4.23 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.36-7.58 (m, 3H), 8.04 (d, 1H).

10 APCI MS *m/z* 484 [MH]⁺

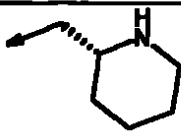
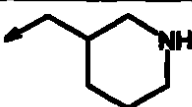
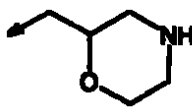
Examples 51 to 54:

The following compounds of general structure:

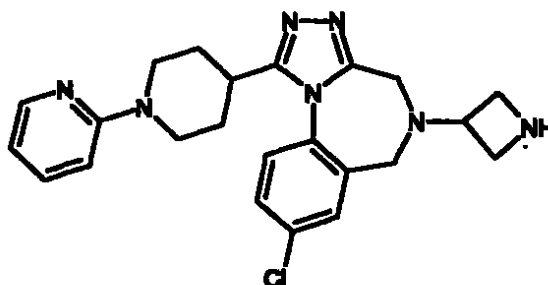


15 were prepared from the appropriate amides following the procedure described in example 50.

Ex No	R'	Yield (%)/ Form	Data
51		56 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.05-2.23 (m, 10H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.27-3.90 (m, 5H), 4.34 (m, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺

52		63 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.05-2.05 (m, 10H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.10-4.40 (m, 7H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺
53		24 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.42-2.40 (m, 12H), 2.60 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.18-3.65 (m, 5H), 4.22 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.06 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺
54		37 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.82-2.22 (m, 4H), 2.40-3.00 (m, 9H), 3.10 (m, 1H), 3.38-3.90 (m, 6H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42-7.58 (m, 3H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 502 [MNa] ⁺

Example 55: 5-Azetidin-3-yl-8-chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



5

Hydrochloric acid in dioxan (5.6 ml, 4M) was added to a solution of the protected amine from preparation 73 (1.2 g, 2.24 mmol) in dichloromethane (10 ml), and the solution was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between 2N sodium hydroxide solution and dichloromethane and the layers were separated. The aqueous
10 phase was extracted with dichloromethane (x2) and the combined organic solutions were

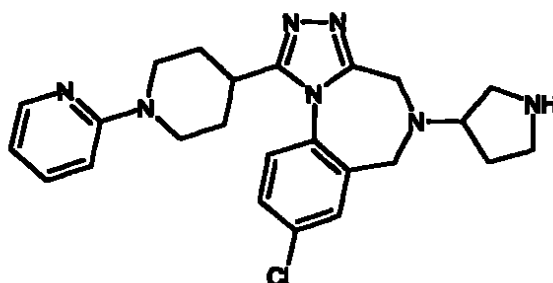
68
69

washed with brine, dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The residual yellow solid was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 93:7:1) to afford the title compound as a white foam (300 mg).

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.20 (m, 4H), 2.82-3.77 (m, 10H), 4.35 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42-7.59 (m, 3H), 8.18 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 458 [MNa]⁺

- 10 **Example 56:** 8-Chloro-5-pyrrolidin-3-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene

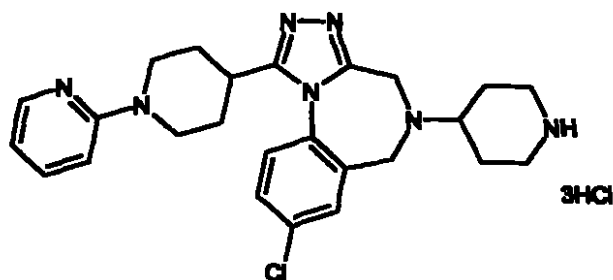


- Hydrochloric acid in dioxan (1.5 ml, 4M) was added to a suspension of the protected amine from preparation 74 (767 mg, 1.39 mmol) in dioxan (30 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed starting material remained, so additional hydrochloric acid in dioxan (1.5 ml, 4M) was added and the reaction stirred for a further 5 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1). The residue was azeotroped with ether to afford the title compound as a brown foam, 404.6 mg.

- 20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.57-2.39 (m, 9H), 2.78-3.57 (m, 9H), 4.33 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS *m/z* 472 [MNa]⁺

Example 57: 8-Chloro-5-piperidin-4-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride

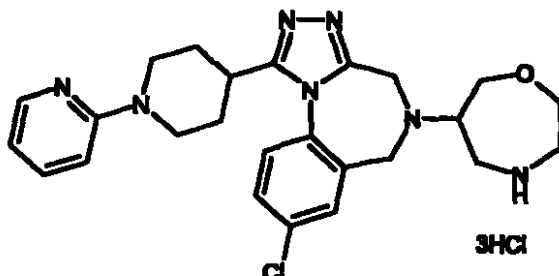


Hydrochloric acid in dioxan (8.44 ml, 4M) was added to a solution of the protected amine 5 from preparation 75 (1.9 g, 3.37 mmol) in dichloromethane (50 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, to give the title compound as a pale pink solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.70-2.35 (m, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.03-3.40 (m, 7H), 3.60-3.96 (m, 2H), 4.20-5.08 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.04 (m, 2H).

APCI MS *m/z* 464 [MH]⁺

Example 58: 8-Chloro-5-[1,4]oxazepan-6-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride



15

Hydrochloric acid in dioxan (1 ml, 4M) was added to a solution of the protected amine from preparation 76 (180 mg, 0.31 mmol) in dioxan (5 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using

20 dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant. The product was dissolved in dichloromethane and the solution treated with ethereal hydrochloric acid (1M). The solution was evaporated under reduced pressure to afford the title compound.

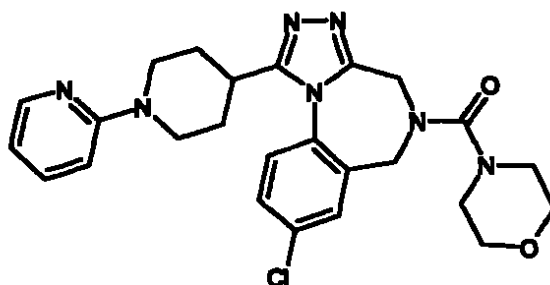
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 2.00-2.80 (m, 4H), 3.36-3.62 (m, 7H), 3.70-4.00 (m, 7H), 4.12-4.40 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.05 (m, 1H).

25

APCI MS *m/z* 480 [MH]⁺

69
70

Example 59: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-morpholin-4-yl-methanone



5 A mixture of the amine from example 4 (150 mg, 0.42 mmol), morpholinecarbonyl chloride (0.15 ml, 1.26 mmol) and triethylamine (0.18 ml, 1.26 mmol) in dichloromethane (10 ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5), to afford the title compound as a
10 white solid (130 mg).

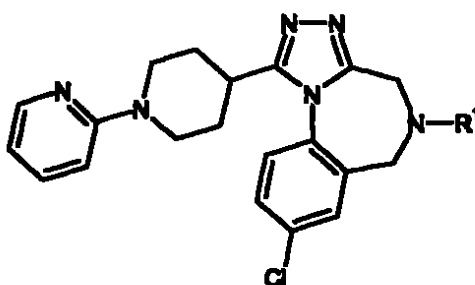
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.56-1.85 (m, 4H), 2.85-3.38 (m, 7H), 3.60-3.98 (m, 6H), 4.22-4.54 (m, 3H), 4.78-4.97 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (m, 1H).

APCI MS m/z 516 $[\text{MNa}]^+$

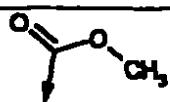
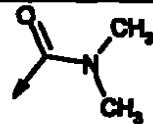
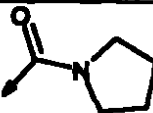
15

Examples 60 to 63:

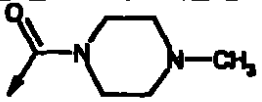
The following compounds of general structure:



were prepared from the amine from example 4 and the appropriate acid chlorides following
20 the procedure described in example 59.

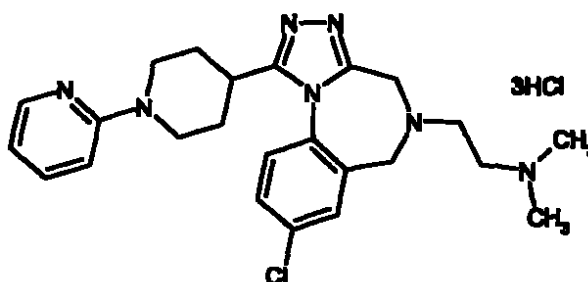
Ex No	R ¹	Yield (%)/ Form	Data
60		83 white solid	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.56-2.38 (m, 4H), 2.80-3.18 (m, 3H), 3.58-3.98 (m, 5H), 4.18-4.48 (m, 2H), 4.78-5.40 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 8.17 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 461 [MNa] ⁺
61 ^a		92 white solid	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.60-1.95 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.83-3.03 (m, 8H), 3.17 (m, 1H), 3.70-4.05 (m, 2H), 4.19-4.55 (m, 3H), 4.70-5.94 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 452 [MH] ⁺
62		93 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.58-2.39 (m, 7H), 2.84-3.02 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.65-4.00 (m, 2H), 4.20-4.62 (m, 4H), 4.80-5.02 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42-7.60 (m, 3H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺

70
71

63		69 white solid	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.59-1.95 (m, 3H), 2.18-2.60 (m, 7H), 2.82-3.02 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.72-4.02 (m, 2H), 4.20-4.52 (m, 3H), 4.78-4.96 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 507 [MH] ⁺
----	---	-------------------	--

a-isolated without column chromatography

Example 64: {2-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethyl}-dimethyl-amine trihydrochloride

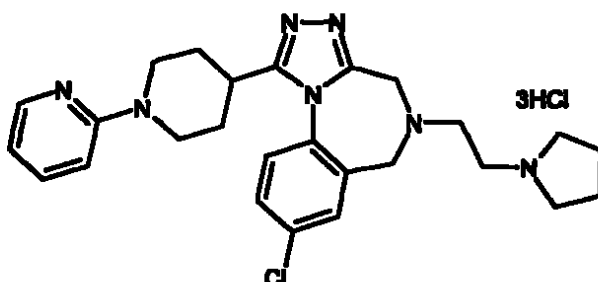


5

Borane (1M solution in tetrahydrofuran, 4.3 ml, 4.3 mmol) was added to a suspension of the amide from example 61 (398 mg, 0.43 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) and the mixture was heated under reflux for 2 hours. Hydrochloric acid (6M) was added until no more gas was evolved, and the reaction was then heated under reflux for a further 3 hours. The cooled mixture was basified using 2 N sodium hydroxide solution, and then extracted with dichloromethane (3x20 ml). The combined organic extracts were washed with brine (20 ml), dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The colourless gum was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (93:7:1) as eluant, to afford a colourless gum.

- 10 This gum was treated with ethereal hydrochloric acid to afford the title compound (194 mg).
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 2.00-2.19 (m, 4H), 3.00 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.42-4.46 (m, 11H), 7.00 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.03 (m, 1H).
 APCI MS *m/z* 452 [MH]⁺

Example 65: 8-Chloro-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride

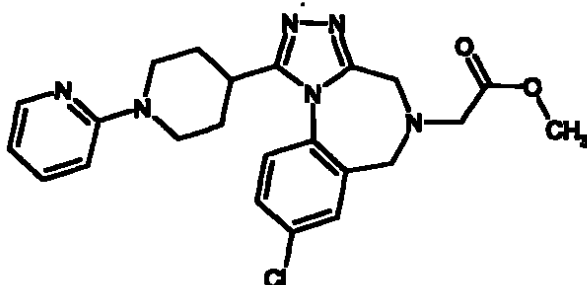


The title compound was obtained in 15% yield from the amide from example 62, following a similar procedure to that described in example 64.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 2.03-2.23 (m, 8H), 3.00-3.83 (m, 13H), 4.00-4.80 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80-8.08 (m, 5H).

APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

10 Example 66: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-acetic acid methyl ester



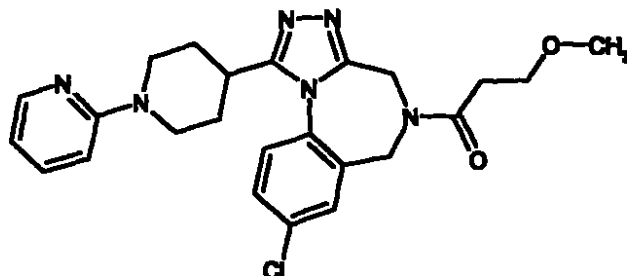
A mixture of the amine from example 4 (500 mg, 1.31 mmol), methyl bromoacetate (260 mg, 1.70 mmol) and potassium carbonate (220 mg, 1.59 mmol) in N,N -dimethylformamide (15 ml) was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified directly by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (93:7) as eluant to afford the title compound.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.42-2.40 (m, 4H), 3.00-3.22 (m, 3H), 3.39-3.98 (m, 9H), 4.38 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 8.18 (d, 1H).

20 APCI MS m/z 453 $[\text{MH}]^+$

72

Example 67: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-3-methoxy-propan-1-one

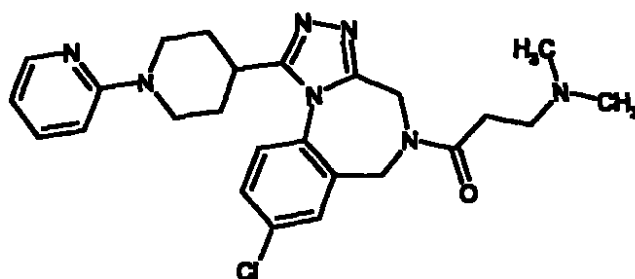


1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (118 mg, 0.6 mmol) followed
5 by 1-hydroxybenzotriazole hydrate (81 mg, 0.6 mmol) and triethylamine (84 μ l, 0.6 mmol)
were added to a solution of 3-methoxypropionic acid (63 mg, 0.6 mmol) in dichloromethane
(10 ml) and the solution stirred for 10 minutes. The amine from example 4 (150 mg, 0.4
mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 5 hours. The reaction
was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate
10 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column
chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to
give the title compound as a white solid, 166 mg.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.57-2.38 (m, 4H), 2.63-3.03 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (s,
3H), 3.78-3.98 (m, 3H), 4.23-4.43 (m, 3H), 4.75-4.92 (m, 1H), 5.44-5.62 (m, 1H), 6.61 (dd,
15 1H), 6.68 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS m/z 489 $[\text{MNa}]^+$

Example 68: 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-3-dimethylamino-propan-1-one



20

O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (200 mg, 0.52
mmol) was added to a solution of 3-dimethylaminopropionic acid hydrochloride (80 mg,
0.52 mmol) in dichloromethane (5 ml) and the solution was stirred for 15 minutes. The
amine from example 4 (100 mg, 0.28 mmol) was added and the reaction mixture was
25 stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between
dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, and the layers were

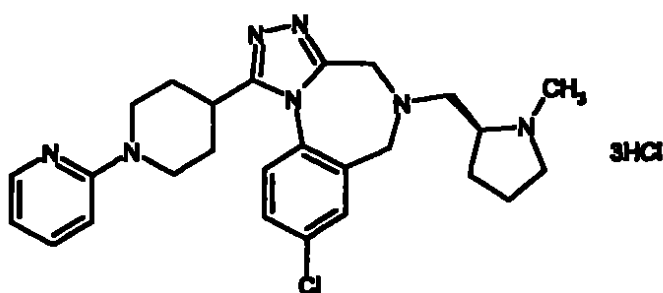
-128-

separated. The organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1), to afford the title compound as a white solid (110 mg).

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.38, 2.42 (2xs, 6H), 2.62 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.97-4.80 (m, 4H), 5.05-5.66 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS *m/z* 480 [MH]⁺

- 10 **Example 69: 8-Chloro-5-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride**



Formaldehyde (0.1 ml, 33 wt.% solution in water) and sodium triacetoxyborohydride (64 mg, 0.30 mmol) were added to a suspension of the amine from example 50 (70 mg, 0.15

- 15 mmol) in dichloromethane (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane and 2 N sodium hydroxide solution and the phases separated. The organic solution was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (93:7:1) as eluant. The product was treated with
- 20 ethereal hydrochloric acid, and the solution evaporated under reduced pressure to give the title compound (35 mg).

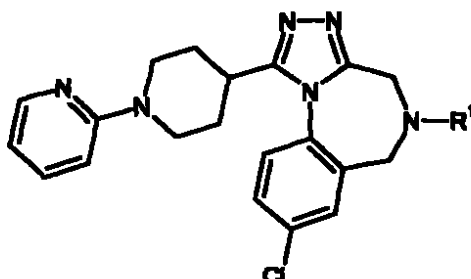
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.78-2.98 (m, 9H), 2.96-3.38 (m, 8H), 3.40-4.38 (m, 8H), 7.01 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H).

APCI MS *m/z* 502 [MH]⁺

72
73

Examples 70 to 72:

The following compounds of general structure:

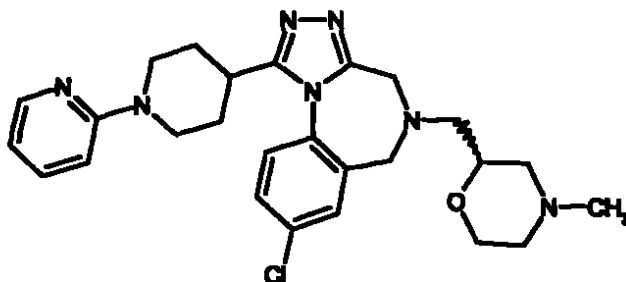


were prepared from the appropriate amines and formaldehyde following a similar
5 procedure to that described in example 69,

Ex No	R¹	Yield (%)/ Form	Data
70 ^a		67 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.26 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.70-2.47 (m, 10H), 2.80 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.27-3.80 (m, 6H), 4.36 (m, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
71 ^a		70 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.26 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.70-2.45 (m, 10H), 2.79-3.00 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.24-3.81 (m, 6H), 4.36 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
72		57 white foam	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 1.83-2.62 (m, 8H), 2.81-3.02 (m, 6H), 3.22-3.97 (m, 7H), 4.02-4.98 (m, 8H), 7.00 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.02 (m, 2H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺

^a-isolated as the free base

Example 73 and 74: (+) and (-) 8-Chloro-5-(4-methyl-morpholin-2-ylmethyl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene :



Formaldehyde (0.1 ml, 37 wt. % solution in water) and sodium triacetoxyborohydride (55 mg, 0.26 mmol) were added to a suspension of the amine from example 54 (80 mg, 0.12 mmol) in dichloromethane (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane and 2 N sodium hydroxide solution and the phases separated. The organic solution was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (93:7:1) as eluant. The product was then purified by HPLC using a Chiralcel OD 250x20mm column, and methanol as eluant to afford the title compound of example 73;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.30 (m, 9H), 2.55-2.81 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.38-3.96 (m, 7H), 4.37 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-7.59 (m, 3H), 8.18 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 516 [MNa]⁺

[α]_D = -1.20 (c = 0.33, methanol)

and the title compound of example 74.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.79 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.20-3.79 (m, 6H), 3.92 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-7.59 (m, 3H), 8.18 (m, 1H).

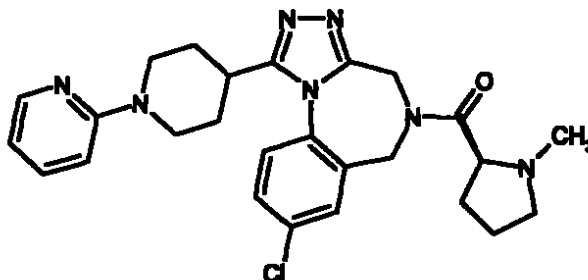
APCI MS *m/z* 516 [MNa]⁺

[α]_D = +3.43 (c = 0.23, methanol)

23

74

Example 75: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-((2S)-1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methanone



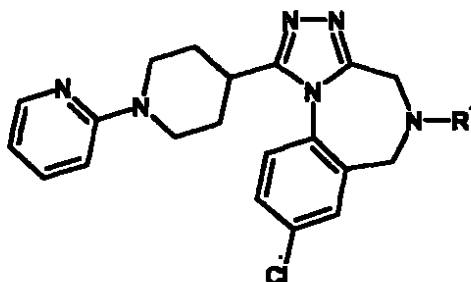
Formaldehyde (37 wt. % in water, 0.1 ml), triethylamine (0.5 ml), acetic acid (0.5 ml) and
5 sodium triacetoxyborohydride (135 mg, 0.63 mmol) were added to a suspension of the
amine from example 43 (175 mg, 0.32 mmol) in dichloromethane (10 ml) and the reaction
mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was partitioned between
dichloromethane (50 ml) and 2 N sodium hydroxide solution (50 ml), and the phases were
separated. The organic solution was evaporated under reduced pressure and the residue
10 purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88
ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as a white foam (103 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.04 (m, 6H), 2.20-2.52 (m, 5H), 2.84-3.23 (m, 6H),
3.60-4.46 (m, 4H), 5.50-5.85 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.58-
7.63 (m, 2H), 8.18 (m, 1H).

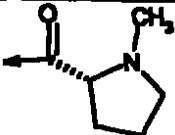
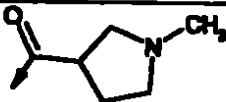
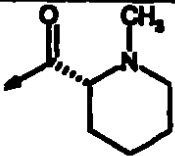
15 APCI MS *m/z* 492 [MH]⁺

Examples 76 to 81:

The following compounds of general structure:

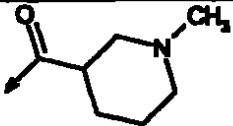
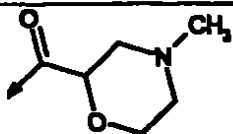
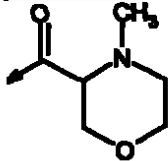


20 were prepared from the appropriate amines and formaldehyde following a similar
procedure to that described in example 75.

Ex No	R ¹	Yield (%) / Form	Data
76		57 white foam	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.58-2.40 (m, 11H), 2.83-3.28 (m, 6H), 3.61-3.91 (m, 2H), 4.23-4.42 (m, 2H), 5.46-5.86 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.37-7.50 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺ Microanalysis found: C, 61.34; H, 6.23; N, 18.93. C ₂₂ H ₂₀ ClN ₂ O; 0.25CH ₂ Cl ₂ requires C, 61.43; H, 5.99; N, 19.10%.
77 ^a		29	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.58-1.97 (m, 2H), 2.03-2.38 (m, 4H), 2.38-2.60 (m, 4H), 2.70-3.19 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 1H), 3.63-4.98 (m, 6H), 5.00-5.82 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
78 ^b			¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 1.64-2.02 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 3.18-3.60 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.98-4.70 (m, 4H), 4.82-5.78 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 506 [MH] ⁺

74

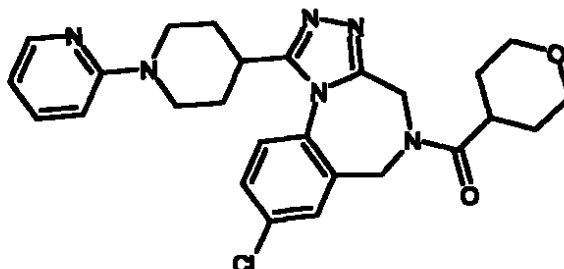
75

79		59	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.42-2.38 (m, 11H), 2.61 (m, 1H), 2.77-3.18 (m, 5H), 3.14-4.82 (m, 6H), 5.18-5.60 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 506 [MH] ⁺
80		54	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.58-2.42 (m, 7H), 2.61-2.76 (m, 1H), 2.81-3.19 (m, 5H), 3.44-4.52 (m, 8H), 4.99-5.60 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.18 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 508 [MH] ⁺
81 ^a		62	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.62-2.42 (m, 8H), 2.79-3.20 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.59-3.97 (m, 6H), 4.20-4.42 (m, 2H), 5.00-5.70 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.16 (m, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 508 [MH] ⁺

a-reaction stirred at room temperature for 24 hours

b-product treated with ethereal HCl to afford the trihydrochloride salt

Example 82: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanone



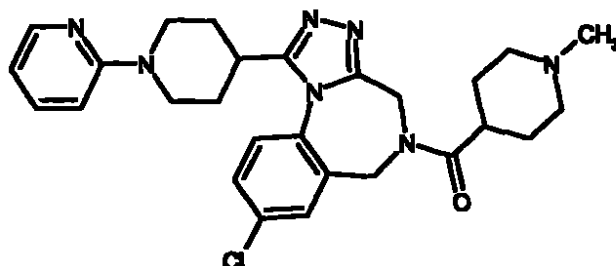
O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (243 mg, 0.64 mmol) was added to a solution of tetrahydro-4-pyran-2-carboxylic acid (J. Med. Chem. 37 (26), 4549, 1994) (82 mg, 0.64 mmol) in dichloromethane (10 ml) and the solution was stirred for 30 minutes. The amine from example 4 (120 mg, 0.32 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed that starting material remained, so additional O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (122 mg, 0.32 mmol) and tetrahydro-4-pyran-2-carboxylic acid (41 mg, 0.32 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred for a further 24 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane and aqueous saturated sodium bicarbonate solution, and the layers separated. The organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (85:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as a white solid (105 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.58-2.42 (m, 10H), 2.81 (m, 1H), 2.98-3.22 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.97-4.17 (m, 2H), 4.22-4.50 (m, 2H), 5.08-5.46 (m, 1H), 6.60-6.78 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 8.20 (d, 1H).

APCI MS *m/z* 493 [MH]⁺

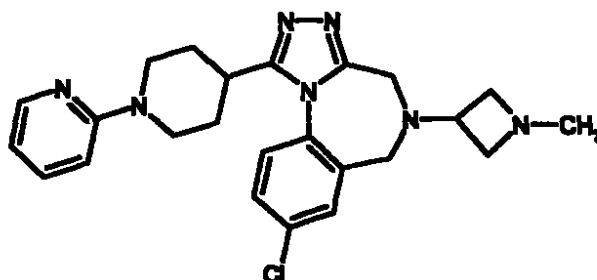
75
76

Example 83: [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-(1-methyl-piperidin-4-yl)-methanone



O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (395 mg, 1.04 mmol) was added to a solution of 1-methylpiperidine-4-carboxylic acid hydrochloride (210 mg, 1.04 mmol) in dichloromethane (10 ml) and the solution stirred for 30 minutes. The amine from example 4 (200 mg, 0.52 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with aqueous sodium carbonate solution and the organic solution was dried over magnesium sulphate. The solution was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) as eluant, to afford the title compound as a white solid (195 mg).
APCI MS m/z 506 $[MH]^+$

Example 84: 8-Chloro-5-(1-methyl-azetidin-3-yl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



Formaldehyde (37% in water, 0.1 ml), triethylamine (0.5 ml), acetic acid (0.5 ml) and sodium triacetoxyborohydride (75 mg, 0.36 mmol) were added to a suspension of the amine from example 55 (77 mg, 0.18 mmol) in dichloromethane (10 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane and 2 N sodium hydroxide solution, and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane and the combined organic solutions evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as a white foam (72 mg).

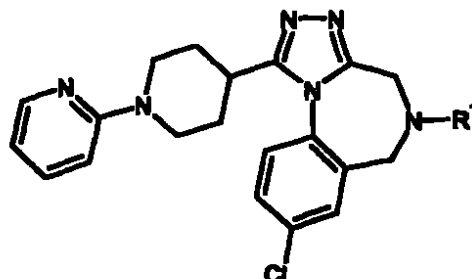
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.79-2.21 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.83-3.78 (m, 12H), 4.34 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42-7.58 (m, 3H), 8.18 (d, 1H).

APCI MS m/z 450 $[\text{MH}]^+$

5

Examples 85 to 88:

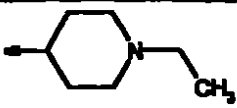
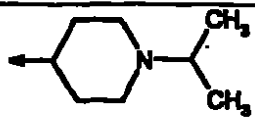
The following compounds of general structure:



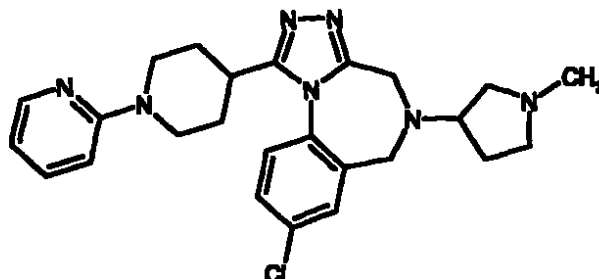
were prepared from the appropriate amines and aldehydes or ketones following a similar procedure to that described in example 84.

Ex No	R ¹	Yield (%) / Form	Data
85		82 white foam	^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.95 (d, 6H), 1.78-2.40 (m, 5H), 2.86-3.60 (m, 12H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.18 (d, 1H). APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$
86		29	^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.80-2.08 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.80-3.01 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.40-3.96 (m, 6H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 8.18 (d, 1H). APCI MS m/z 478 $[\text{MH}]^+$

76
77

87		32	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.10 (t, 3H), 1.54-2.10 (m, 8H), 2.40 (q, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.76-3.03 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.42-4.96 (m, 4H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
88		30	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.10 (d, 6H), 1.72-2.38 (m, 8H), 2.58 (m, 1H), 2.78-3.03 (m, 7H), 3.14 (m, 1H), 3.38-4.00 (m, 4H), 4.36 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 8.18 (d, 1H). APCI MS <i>m/z</i> 528 [MNa] ⁺

Example 89: 8-Chloro-5-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



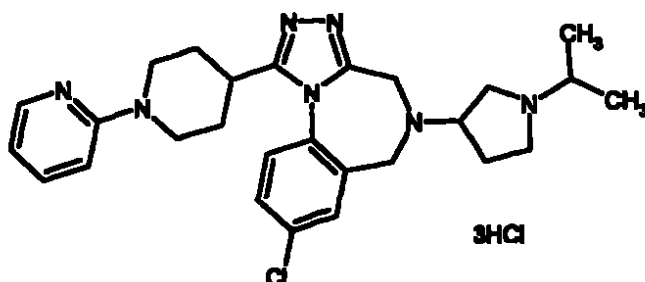
- 5 Formaldehyde (18 μ l, 37 wt. % solution in water, 0.22 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (47 mg, 0.22 mmol) were added to a solution of the amine from example 56 (100 mg, 0.22 mmol) in dichloromethane (5 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml) was added, the mixture was stirred vigorously for 10 minutes, and the
- 10 layers were separated. The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant. The product was azeotroped with ether to afford the title compound (80 mg).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.74-2.30 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.93 (s, 2H), 3.12 (t, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.48 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

APCI MS m/z 584 $[\text{MH}]^+$

5

Example 90: 8-Chloro-5-(1-isopropyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride



Acetone (0.1 ml) and sodium triacetoxyborohydride (47 mg, 0.22 mmol) were added to a solution of the amine from example 56 (100 mg, 0.22 mmol) in dichloromethane (5 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml) was added, the mixture was stirred vigorously for 10 minutes, and the layers were separated. The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant. The product was treated with ethereal hydrochloric acid to afford the title compound.

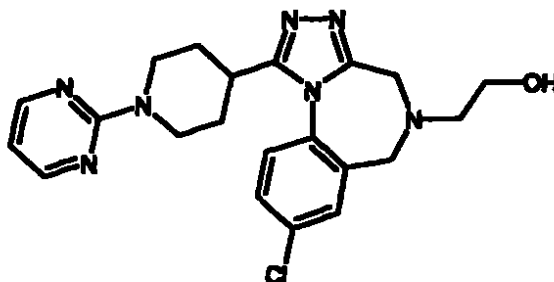
15

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.43 (d, 6H), 1.85-2.70 (m, 4H), 3.35-4.85 (m, 17H), 7.02 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.80-7.92 (m, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.06 (t, 1H).

APCI m/z 492 $[\text{MH}]^+$

20

Example 91: 2-[8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-yl]-ethanol



N,N-Diisopropylethylamine (80 μl , 0.62 mmol), followed by 2-chloroethanol (52 μl , 0.78 mmol) were added to a solution of the amine from example 12 (200 mg, 0.52 mmol) in N,N-dimethylformamide (6 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature

25

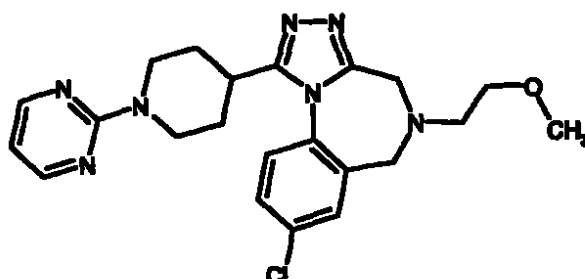
97
78

for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) as eluant, to give the title compound as an off-white solid (120 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.62-2.22 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.38-3.90 (m, 6H), 4.80 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.30 (s, 2H).

APCI MS *m/z* 426 [MH]⁺

10 **Example 92: 8-Chloro-5-(2-methoxy-ethyl)-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene**



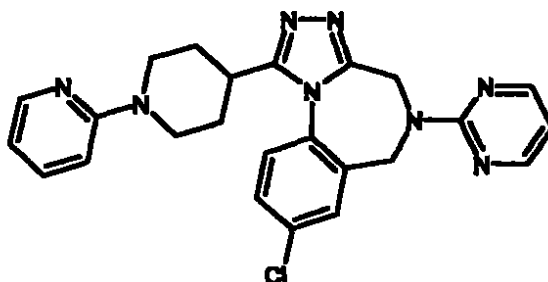
N,N-Diisopropylethylamine (80 μl, 0.62 mmol), followed by 2-bromomethoxyethane (0.2 ml, 0.62 mmol) were added to a solution of the amine from example 12 (200 mg, 0.52 mmol) in N,N-dimethylformamide (6 ml) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 18 hours.

15 The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to give the title compound as a gum (76 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.84-2.16 (m, 4H), 2.78-3.20 (m, 5H), 3.20-4.50 (m, 9H), 4.80 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.30 (d, 2H).

20 APCI MS *m/z* 462 [MNa]⁺

Example 93: 8-Chloro-5-pyrimidin-2-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



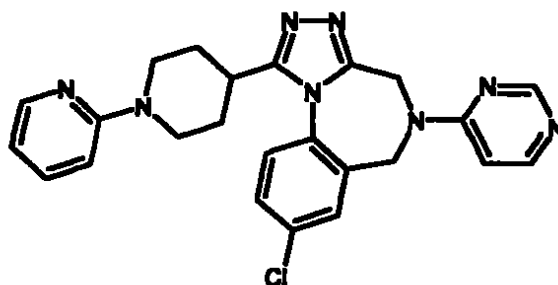
25 A mixture of the amine from example 4 (200 mg, 0.53 mmol), 2-chloropyrimidine (66 mg, 0.58 mmol) and potassium carbonate (72 mg, 0.53 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml)

was stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed starting materials remained, so additional 2-chloropyrimidine (86 mg, 0.58 mmol) was added, and the reaction was stirred at 80°C for a further 72 hours. The cooled mixture was evaporated under reduced pressure, the residue was partitioned between ethyl acetate and brine, and the layers were separated. The organic layer was washed with water, wash with ammonium chloride solution, dried over magnesium sulphate and then evaporated under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant, to afford the title compound as a yellow oil (117 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.61-2.40 (m, 4H), 2.82-3.19 (m, 3H), 3.63-4.48 (m, 4H), 5.60-5.84 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.38 (d, 2H).

APCI *m/z* 459 [MH]⁺

Example 94: 8-Chloro-5-pyrimidin-4-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,8-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene



A mixture of the amine from example 4 (500 mg, 1.3 mmol), potassium carbonate (480 mg, 3.5 mmol) and 4-chloropyrimidine (300 mg, 2.6 mmol) was stirred at 95°C for 18 hours.

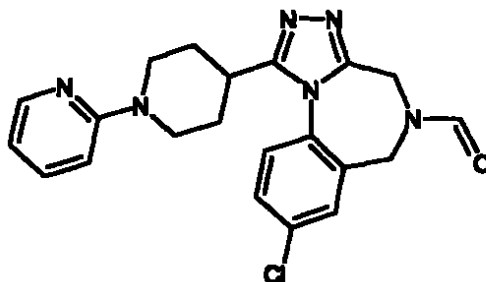
The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the solution was washed with brine (5x), then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) as eluant, and the product was triturated with diethyl ether to afford the title compound (80 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.80-2.24 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.90-4.43 (m, 4H), 5.20-5.80 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 1H).

APCI *m/z* 459 [MH]⁺

78
79

Example 95: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-carbaldehyde

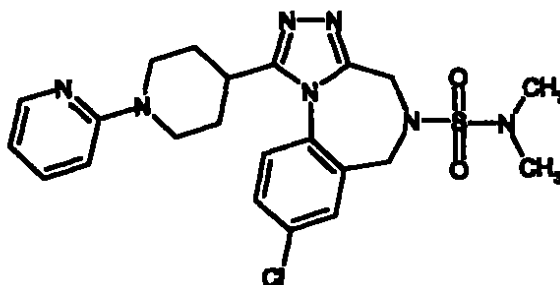


A solution of the amine from example 4 (300 mg, 0.79 mmol) in formic acid (15 ml) was stirred at 80°C for 3 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and sodium bicarbonate solution. The layers were separated, and the organic phase was evaporated under reduced pressure to give the title compound.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60-2.42 (m, 4H), 2.98-3.24 (m, 3H), 3.78-4.58 (m, 5H), 5.43 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

APCI *m/z* 409 [MH]⁺

Example 96: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide



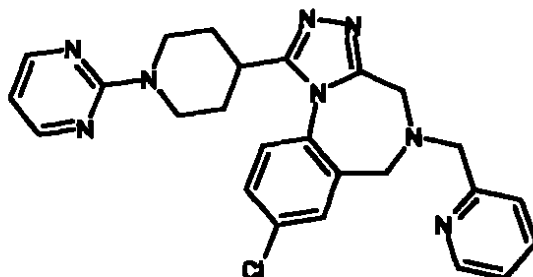
Dimethylsulphamoyl chloride (0.12 ml, 1.08 mmol) was added to a solution of the amine from example 4 (140 mg, 0.38 mmol) and pyridine (90 μl, 1.08 mmol) in dichloromethane (8 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed that starting material remained, so additional dimethylsulphamoyl chloride (0.08 ml, 0.72 mmol) was added and the mixture was stirred for a further 24 hours. The mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as a pale yellow gum (120 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.58-1.94 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.78-3.02 (m, 8H), 3.15 (m, 1H), 3.62-4.00 (m, 2H), 4.21-4.97 (m, 4H), 6.60 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).

APCI MS *m/z* 488 [MH]⁺

5

Example 97: 8-Chloro-5-pyridin-2-ylmethyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[*a*]azulene



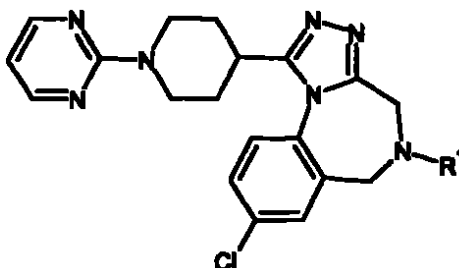
Sodium triacetoxyborohydride (277 mg, 1.31 mmol) was added to a mixture of the amine
 10 from example 12 (250 mg, 0.65 mmol), 2-pyridine carboxaldehyde (105 mg, 0.98 mmol),
 and acetic acid (3 drops) in dichloromethane (5ml), cooled to 5°C, and the reaction mixture
 was then stirred at room temperature for 18 hours. 0.88 Ammonia was added to the
 reaction mixture, the phases were separated and the organic layer was dried over
 magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was
 15 purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as
 eluant, to afford the title compound (167 mg)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.78-2.26 (m, 4H), 3.00, 3.18 (2m, 4H), 3.35-3.60, 3.80-3.98
 (2m, 5H), 4.80 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.75 (m,
 1H), 8.30 (s, 2H), 8.60 (d, 1H).

20 APCI MS *m/z* 473 [MH]⁺

79
80**Examples 98 to 99:**

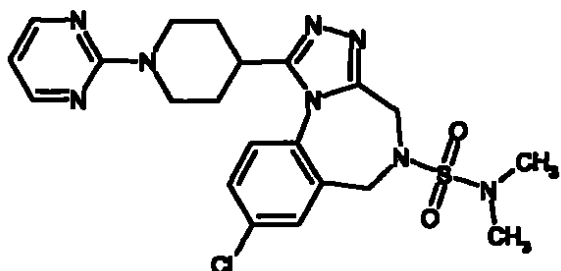
The following compounds of general structure:



were prepared from the appropriate amines following a similar procedure to that described in example 97.

Ex No	R'	Data
98		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.79-2.12 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.26-3.84 (m, 3H), 4.06 (m, 3H), 4.65-5.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.28 (d, 2H). APCI MS <i>m/z</i> 479 [MH] ⁺
99		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 1.75-2.25 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.20-4.06 (m, 6H), 4.79 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 8.26 (m, 2H). APCI MS <i>m/z</i> 482 [MH] ⁺

Example 100: 8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[a]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide



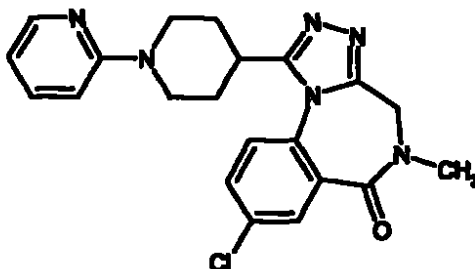
10 N,N-Diisopropylethylamine (77 μ l, 0.44 mmol), followed by dimethylsulphamoyl chloride (50 μ l, 0.44 mmol) were added to an ice-cold solution of the amine from example 12 (150 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (10 ml), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. TLC analysis showed that starting material remained, so additional dimethylsulphamoyl chloride (91 μ l, 0.8 mmol) and N,N-diisopropylethylamine

(140 μ l, 0.8 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for a further 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue was partitioned between dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, the layers were separated, and the organic phase was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as an off-white solid (135 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.58-1.89 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.83-3.19 (m, 9H), 3.63-3.99 (m, 2H), 4.59-4.97 (m, 4H), 6.50 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.30 (d, 2H).

APCI MS m/z 489 [MH]⁺

Example 101: 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4,5-dihydro-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-one



15

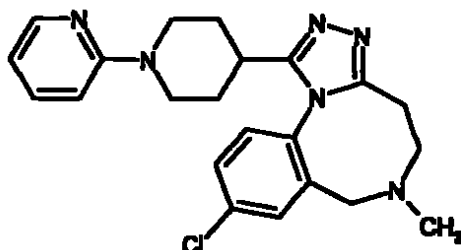
Acetic acid (2 drops) was added to a solution of the amine from preparation 62 (250 mg, 0.59 mmol) in toluene (6 ml), and the reaction mixture was stirred under reflux for 3 hours. The cooled mixture was purified directly by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:dichloromethane:methanol (100:0:0 to 0:95:5) as eluant. The product was azeotroped with dichloromethane (2x10 ml) and ether (4x10 ml) to give the title compound as a white foam (151 mg).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.45 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.85-3.35 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.32-4.60 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.61-7.84 (m, 3H), 8.00 (s, 1H).

25 APCI m/z 409 [MH]⁺

80
81

Example 102: 13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,9-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene

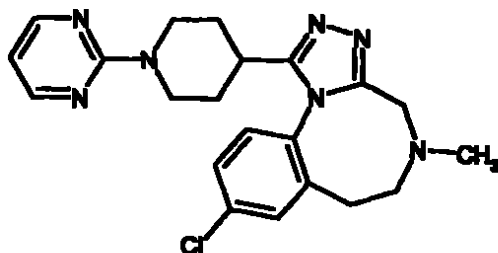


A mixture of the compound from preparation 80 (140 mg, 0.55 mmol) and the hydrazide 5 from preparation 1 (121 mg, 0.55 mmol) in ethanol (2 ml) was heated under reflux for 23 hours, then allowed to cool. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 90:10:1). The product was dissolved in dichloromethane (6 ml) and the solution was treated with polymer bound isocyanate (0.6 g, 1.5 mmol/g), and the mixture was stirred for 1 hour. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure, to afford the title compound (57 mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.83-3.05 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.61 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.14 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 409 [MH]⁺

Example 103: 13-Chloro-8-methyl-3-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene



20

Trifluoroacetic acid (1.5 ml) was added to a solution of the compound from preparation 63 (1.60 g, 3.72 mmol) in toluene (100 ml), and the mixture was stirred at 60°C for 24 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane and sodium bicarbonate solution. The layers were separated, the organic phase was dried over magnesium sulphate, and evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant. The product was suspended in

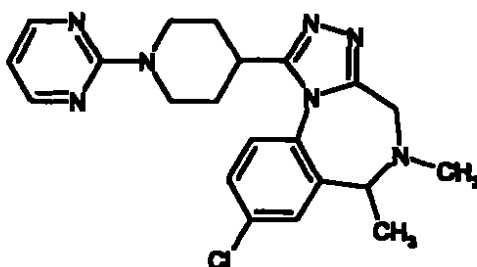
25

dichloromethane (100 ml), and treated with activated carbon. The mixture was filtered, the filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:4) as eluant, to afford the title compound as an oil (489 mg).

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.27 (d, 2H).

APCI MS *m/z* 410 [MH]⁺

- 10 **Example 104: 8-Chloro-5,6-dimethyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene**



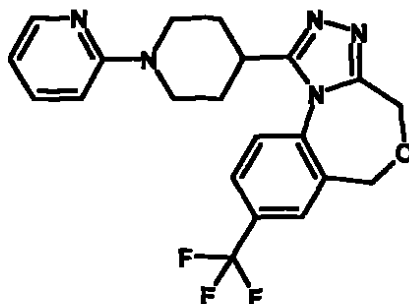
- Trifluoroacetic acid (0.5 ml) was added to a solution of the compound from preparation 64 (0.9 g, 2.10 mmol) in toluene (10 ml), and the reaction mixture was stirred at 100°C for 18 hours. The cooled mixture was washed with sodium bicarbonate solution and brine then evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant, to afford the title compound as a white foam (530 mg).

- ¹H NMR (400MHz, C₂D₂Cl₄, at 373K): δ 1.23 (d, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.01-3.19 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 8.26 (d, 2H).

APCI MS *m/z* 432 [MNa]⁺

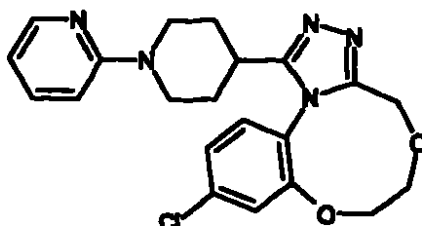
82

Example 105: 1-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-6-trifluoromethyl-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene



- Sodium hydride (81 mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.03 mmol) was added to an ice-cooled solution of 2-amino-5-trifluoromethylphenyl methanol (WO 99/05147, p g 60) (350 mg, 1.8 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml), and the solution was stirred at 0°C for 30 minutes. A solution of the chloride from preparation 5 (580 mg, 2.0 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise, and once addition was complete the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was quenched with water (2 ml) and the mixture was partitioned between dichloromethane and sodium bicarbonate solution. The layers were separated, the organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford a white solid (580 mg).
- A mixture of this solid in xylene (20 ml) and p-toluene sulphonic acid (40 mg) was stirred at 140°C for 18 hours. The cooled solution was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (97:3:0.3 to 90:10:1) as eluant, to afford the title compound as a pale yellow solid (210 mg).
- ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 1.98 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.03 (m, 3H). APCI MS *m/z* 416 [MH]⁺

Example 106: 10-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-6,7-dihydro-4H-5,8-dioxo-2,3,12b-triaza-benzo[a]cyclopenta[c]cyclononene



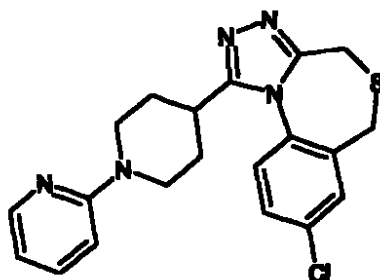
A mixture of the compound from preparation 61 (250 mg, 0.58 mmol) and p-

5 toluenesulphonic acid (cat) in xylene (75 ml) was stirred at 140°C for 24 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant, and purified again using ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 90:10:1) as eluant, to afford the title compound as an off-white foam (42 mg).

10 ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 1.30 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.74-2.98 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.19 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 1H).

APCI MS *m/z* 412 [MH]⁺

15 **Example 107: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-thia-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene**



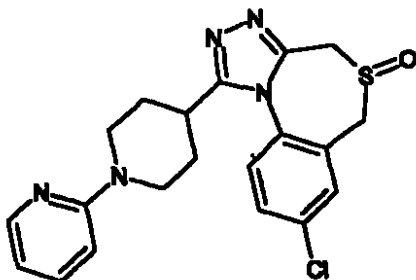
To a solution of the thioamide of preparation 87 (581 mg, 2.53 mmol) in butan-1-ol (20 ml) was added the hydrazide of preparation 1 (557 mg, 2.53 mmol), and the mixture was
20 heated to 100°C for 20 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane: Methanol (95:5) as eluant, to afford the title compound as an off-white foam (825 mg)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.60 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.80
25 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.40 (d, 1H), 3.60 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.20 (d, 1H)

APCI MS *m/z* 398 [MH]⁺

02
03

Example 108: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-thia-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene 5-oxide

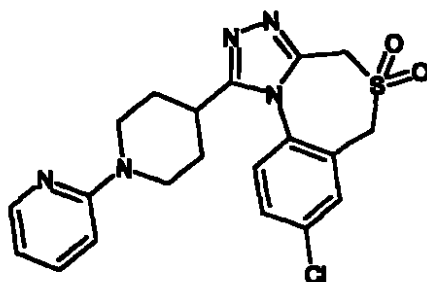


5 To a solution of the sulphide of example 107 (150 mg, 0.38 mmol) in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol (5 ml) was added a 30% aqueous solution of hydrogen peroxide (0.09 ml). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour before partitioning with aqueous sodium sulfite. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The resulting residue was purified by column
10 chromatography on silica gel using dichloromethane: Methanol: 0.880 ammonia (95:5:0.5) as eluant, to afford the title compound as an off-white foam (84 mg)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.55 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.18 (d, 1H) 3.28 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.18(d,
15 1H)

APCI MS *m/z* 436 [MH]⁺

Example 109: 8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-5-thia-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulene 5,5-dioxide



20 To a solution of the sulphide of example 107 (150 mg, 0.38 mmol) in 1,1,1-trifluoroacetic acid (5 ml) was added a 30% aqueous solution of hydrogen peroxide (0.09 ml). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour before it was diluted with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate (2x
25 50ml). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated, to afford the title compound as an off-white solid (108 mg)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.405 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.20 (d, 1H)
APCI MS *m/z* 452 [MH]⁺

5

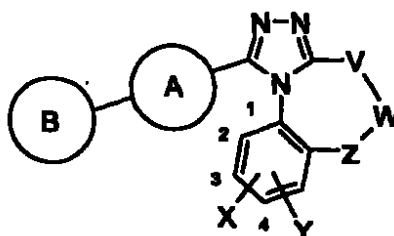
Example 110:
Examples of specific compounds, tested in screen 1.0 (V_{1A} filter binding assay) as described above, are illustrated in the table below

Example No.	Ki (nM)
5	4.66
6	2.37
8	2.47
11	0.68
13	13.86
15	4.71
24	1.00
27	1.25
38	4.63
59	1.32
73 & 74	6.84 & 6.02
93	2.33
96	0.24
100	0.77
102	4.16
103	2.02

83
84

CLAIMS:

1. A compound of formula (I),



5

(I)

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein

V represents $-(CH_2)_a(O)_b-$, $-CO-$, or $-CH(C_{1-8} \text{ alkyl})-$;

- 10 W is $-O-$, $-S(O)_a-$, or $-N(R^1)-$

R^1 represents H, C_{1-8} alkyl, $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$, or $(CH_2)_b\text{het}^1$;

15

het^1 represents a saturated or unsaturated heterocycle of from 3 to 8 atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted with C_{1-8} alkyl;

X and Y independently represent H, C_{1-8} alkyl, halogen, OH, CF_3 , OCF_3 , or OR^4 ;

20

Z represents $-(CH_2)_d(O)_e-$, $-CO-$ or $-CH(C_{1-8} \text{ alkyl})-$;

Ring A represents a 4-7 membered, saturated N-containing heterocycle, optionally substituted with OH, and in which optionally at least one ring N is substituted with O;

25

Ring B represents phenyl or a 4-7 membered unsaturated N-containing heterocycle, optionally substituted with OH, halogen, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 , and in which optionally at least one ring N is substituted with O;

- 30 R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-8} alkyl [optionally substituted with OH, halogen, $N(C_{1-8} \text{ alkyl})_2$, or C_{1-8} alkyloxy], C_{1-8} alkyloxy, $N(C_{1-8} \text{ alkyl})_2$, or $[C_{3-8} \text{ cycloalkyl}]$;

or R² and R³, together with the nitrogen atom to which they are attached independently represent a heterocycle of from 3 to 8 atoms, optionally substituted with C₁₋₆ alkyl;

R⁴ represents straight or branched C₁₋₆ alkyl,

5

a and c independently represent 0, 1, or 2;

b, e and g independently represent 0 or 1; and

d and f independently represent 1 or 2.

10 2. A compound according to claim 1, wherein W represents NR¹.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R¹ represents H, C₁₋₆ alkyl, - (CH₂)_nCOR² or SO₂R².

15 4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein R¹ is methyl.

5. A compound according to claims 1 or 2, wherein R² is morpholinyl or pyrimidinyl (optionally substituted with C₁₋₆ alkyl [optionally substituted with OH, halogen, N(C₁₋₆ alkyl)₂, or C₁₋₆ alkyloxy] or NMe₂).

20

6. A compound according to any preceding claim, wherein X is H.

7. A compound according to any preceding claim, wherein Y is in the 4-position of the phenylene ring (according to the numbering of formula (I)) to which it is attached.

25

8. A compound according to claim 7, wherein Y is chloro.

9. A compound according to any preceding claim, wherein ring A is linked to ring B via a nitrogen atom in ring A.

30

10. A compound according to any preceding claim, wherein ring A represents piperidinyl (optionally substituted with OH, and optionally at least one N is substituted with O).

11. A compound according to any preceding claim, wherein ring B represents pyridinyl or pyrimidinyl (optionally substituted with OH, halogen, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃, and optionally at least one ring N is substituted with O).

35

84
85

12. A compound according to claim 11, wherein ring B represents pyridinyl.
13. A compound according to any preceding claim, wherein V represents $-\text{CH}_2-$.
- 5 14. A compound according to any preceding claim, wherein Z represents $-\text{CH}_2-$.
15. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein when R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached represent a heterocycle, the heterocycle is selected
- 10 from piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrimidinyl, tetrahydropyranyl, or morpholinyl, optionally substituted with C_{1-6} alkyl.
16. A compound according to claim 1, selected from:
- 8-Chloro-5-methyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-
- 15 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride;
- 8-Chloro-5-isopropyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-
- 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene trihydrochloride;
- 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- benzo[e]azulen-5-yl]-ethanone dihydrochloride;
- 20 8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-
- dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;
- 8-Chloro-5-methyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-
- tetraaza-benzo[e]azulene;
- 8-Chloro-5-methanesulfonyl-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-
- 25 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;
- 13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-
- tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene;
- 13-Chloro-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-8-oxa-2,4,5-triaza-
- tricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene;
- 30 1-[8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- benzo[e]azulen-5-yl]-2-dimethylamino-ethanone;
- [8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- benzo[e]azulen-5-yl]-morpholin-4-yl-methanone;
- (+) or (-) 8-Chloro-5-(4-methyl-morpholin-2-ylmethyl)-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-
- 35 [1,2']bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

8-Chloro-5-pyrimidin-2-yl-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene;

8-Chloro-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide;

5 8-Chloro-1-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene-5-sulphonic acid dimethylamide;

13-Chloro-8-methyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-2,4,5,9-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene;

10 13-Chloro-8-methyl-3-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-2,4,5,8-tetraaza-tricyclo[9.4.0.0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaene; or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

17. The use of a compound according to any of claims 1 to 16 as a medicament.

15 18. A method of treatment of anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hyponatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mittlemerchz, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor or Raynaud's disease,
20 comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 to 16 to a patient suffering from such a disorder.

19. A method according to claim 18, wherein the disorder is dysmenorrhoea (primary or secondary).

25

20. The use of a compound according to any of claims 1 to 16 in the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hyponatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis, emesis (including motion sickness), intrauterine
30 growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), mittlemerchz, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor or Raynaud's disease.

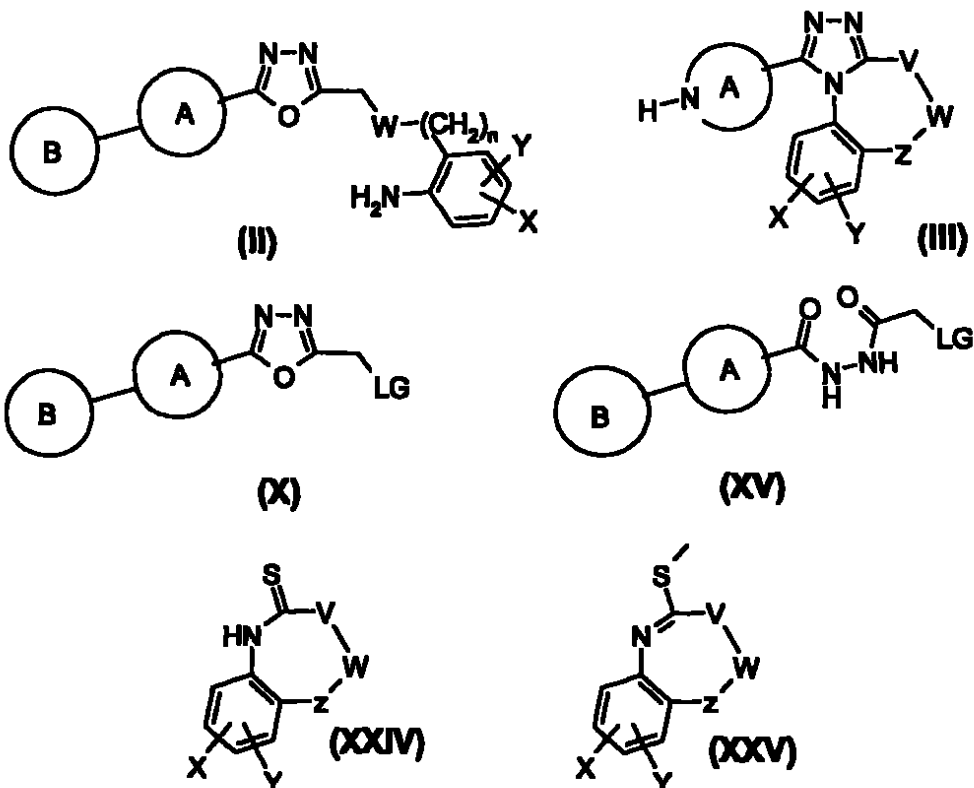
21. Use according to claim 20, for the treatment of dysmenorrhoea (primary or secondary).

35

85
86

22. A pharmaceutical formulation including a compound according to any of claims 1 to 16, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

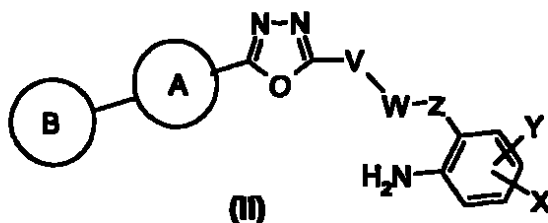
23. Intermediates of formulae (II), (III), (X), (XV), (XXIV) and (XXV):



wherein W, X, Y, Z, rings A and B, and n are as defined in claim 1 and LG represents a suitable leaving group.

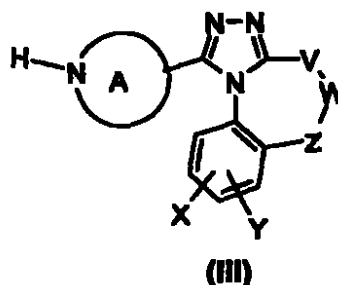
10

24. A process of making a compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising: reacting a compound of formula (II) with an acid catalyst

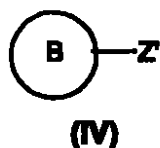


15 wherein rings A and B, and groups W, X, Y and n are as defined above.

25. A process of making a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising: reacting a compound of formula (III)

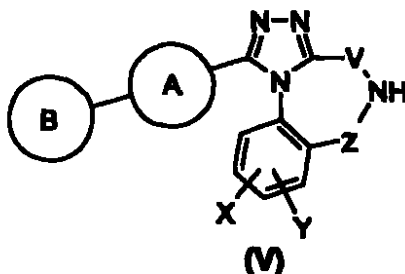


5 with a compound of formula (IV)

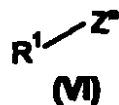


wherein rings A and B, and groups W, X, Y and n are as defined in claim 1, and Z' represents a leaving group such as halogen.

10 26. A process for making a compound of formula (I) as defined in claim 1, wherein W represents NR¹, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising: reacting a compound of formula (V)



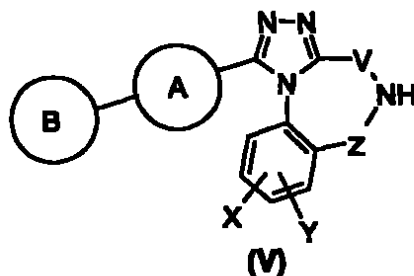
with a compound of formula (VI)



15 wherein rings A and B, and groups R¹, X, Y and n are as defined in claim 1, and Z' represents a leaving group such as halogen.

86
87

27. A process for making a compound of formula (I) as defined in claim 1, wherein W represents NR^1 , or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising: reacting a compound of formula (V)

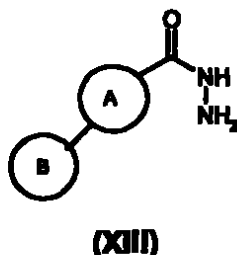


5 with a compound of formula (VII)

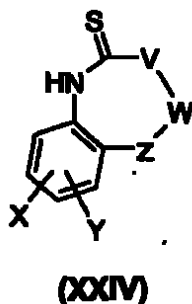


wherein rings A and B, and groups R^1 , X, Y and n are as defined in claim 1.

28. A process for making a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a
10 pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising reacting a compound of formula (XIII)

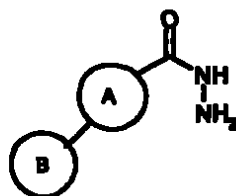


with a compound of formula (XXIV)



wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y and Z are as defined in claims 1.

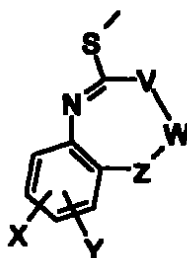
29. A process of making a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising reacting a compound of formula (XIII)



5

(XIII)

with a compound of formula (XXV)



(XXV)

wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y and Z are as defined in claim 1.

10

87
88

Compuestos de Triazol Útiles en Terapia

Esta invención se refiere a nuevos compuestos útiles en terapia, a procedimientos para la preparación de, y a los intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen y a los usos de, tales derivados.

- 5 La solicitud de patente japonesa N° 09328484 describe quinoxalinas de triazol útiles como agentes anti-alérgicos y anti-inflamatorios. La solicitud de patente japonesa N° 09132576 describe quinoxalinas de triazol útiles como agentes anti-alérgicos y anti-inflamatorios. La solicitud de patente japonesa N° 06135965 describe quinoxalinas de triazol útiles para curar y prevenir alergias,
10 inflamación y enfermedades asociadas con PAF. La solicitud de patente japonesa N° 06128262 describe quinoxalinas de triazol útiles para intermedios de fármacos y agentes agroquímicos.

- Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. Pueden usarse para tratar agresión,
15 enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno de ansiedad, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipematremia), cataratas, enfermedad del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastorno cognitivo, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes
20 mellitus, dismenorrea (primaria y secundaria), emesis (incluyendo mareos por movimiento), endometriosis, enfermedad gastrointestinal, glaucoma, enfermedad ginecológica, enfermedad cardíaca, retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), isquemia, enfermedad cardíaca isquémica, tumor pulmonar, trastorno de micción, mittlemerz,
25 neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de insulina, obesidad,

trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, preeclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino), enfermedad pulmonar, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, insuficiencia renal, disfunción sexual masculina o femenina, choque séptico, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, 5 trombosis, infección del tracto urogenital o urolitiasis.

Son particularmente de interés, las siguientes enfermedades o trastornos:

ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), dismenorrea 10 (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo del crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mialgia, preeclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) y enfermedad de Raynaud.

En particular, muestran actividad antagonista de vasopresina y pueden 15 usarse en el tratamiento de la dismenorrea (primaria y secundaria).

Hay una necesidad no satisfecha en el área de los trastornos menstruales y se estima que hasta un 90% de las mujeres que menstrúan están afectadas hasta cierto punto. Hasta un 42% de las mujeres faltan al trabajo o a otras actividades debido al dolor menstrual y se ha estimado que en 20 los Estados Unidos se pierden alrededor de 600 millones de horas de trabajo al año como consecuencia de ello (costando alrededor de 2 billones de dólares en pérdida de productividad).

El dolor menstrual en el abdomen inferior está provocado por hiperactividad miometrial y por un flujo sanguíneo uterino reducido. Estos 25 cambios patofisiológicos producen dolor abdominal que irradia hacia la espalda

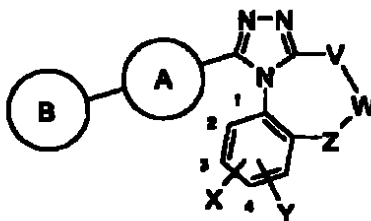
y las piernas. Esto puede dar como resultado que las mujeres sientan náuseas, tengan dolores de cabeza y padezcan insomnio. Esta afección se denomina dismenorrea y puede clasificarse como dismenorrea primaria o secundaria.

La dismenorrea primaria se diagnostica cuando no se identifica la
5 anormalidad que provoca la afección. Ésta afecta hasta un 50% de la población femenina. Cuando está presente un trastorno ginecológico subyacente, tal como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), fibroides o cánceres, se diagnosticará dismenorrea secundaria. La dismenorrea secundaria se diagnostica en sólo aproximadamente un 25% de las mujeres
10 que padecen dismenorrea. La dismenorrea puede producirse junto con menorragia, que afecta a aproximadamente el 12% de las remisiones a los servicios de los pacientes externos ginecológicos.

Actualmente, las mujeres que padecen dismenorrea primaria son tratadas con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) o con la
15 píldora anticonceptiva oral. En los casos de dismenorrea secundaria puede emplearse la cirugía para corregir el trastorno ginecológico subyacente.

Las mujeres que padecen dismenorrea tienen niveles de vasopresina en circulación que son mayores que los observados en mujeres saludables en el mismo momento del ciclo menstrual. La inhibición de las acciones
20 farmacológicas de vasopresina, en el receptor de la vasopresina uterino, puede prevenir la dismenorrea.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

V representa $-(CH_2)_d(O)_e-$, $-CO-$ o $-CH(\text{alquilo } C_{1-6})-$;

W es $-O-$, $-S(O)_e-$ o $-N(R^1)-$

5 R^1 representa H, alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$ o $(CH_2)_bhet^1$;

het^1 representa un heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 átomos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

10 X e Y representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , halógeno, OH, CF_3 , OCF_3 , OR^4 ;

Z representa $-(CH_2)_f(O)_g-$, $-CO-$ o $-CH(\text{alquilo } C_{1-6})-$;

El anillo A representa un heterociclo saturado que contiene N de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido con OH y en el que opcionalmente al
15 menos un N del anillo está sustituido con O;

El anillo B representa fenilo o un heterociclo insaturado que contiene N de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, $CONH_2$, CF_3 , OCF_3 y en el que opcionalmente al menos un N del anillo está sustituido con O;

20 R^2 y R^3 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido con OH, halógeno, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ o alquilo C_{1-6}], alquilo C_{1-6} ,

91
92

N(alquilo C₁₋₆)₂ o [cicloalquilo C₃₋₆]; o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan independientemente un heterociclo de 3 a 8 átomos, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆:

R⁴ representa alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

5 a y c representan independientemente 0, 1 ó 2;

b, e y g representan independientemente 0 ó 1;

d y f representan independientemente 1 ó 2.

En las definiciones anteriores, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo que contienen el número requerido de átomos de carbono, excepto donde se indique, pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de alquiloxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *t*-butiloxi.

15 Los heterociclos incluidos dentro de la definición de "heterociclo" son pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo y quinoxalinilo, junto con versiones parcial o totalmente saturadas de los mismos así como azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y morfolinilo.

Los grupos preferidos de compuestos son aquellos en los que se aplican uno cualquiera o más de los siguientes:

(i) W es NR¹;

25 (ii) R¹ es alquilo C₁₋₆ y más preferiblemente metilo, *i*-propilo o *n*-butilo;

92
93

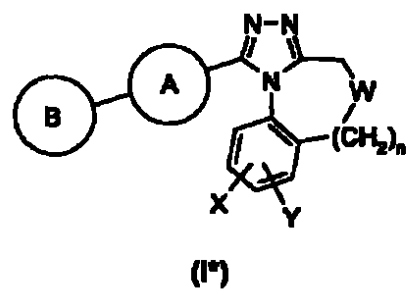
- (iii) R^1 es H;
- (iv) R^1 es $(CH_2)_bhet^1$;
- (v) het^1 es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidinilo, oxazepanilo, pirimidinilo, piridinilo, tiazolilo o imidazolilo (opcionalmente
- 5 sustituido con alquilo C_{1-6});
- (vi) R^1 es $CO(CH_2)_bNR^2R^3$;
- (vii) R^2 es morfolinilo o pirimidinilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido con OH, halógeno, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ o alquilo C_{1-6}] o NMe_2).
- 10 (viii) R^2 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos representan morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo o piperidinilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6})
- (ix) V es $-(CH_2)_d(O)_e-$;
- (x) Z es $-(CH_2)_f(O)_g-$;
- 15 (xi) d es 1;
- (xii) e es 0;
- (xiii) f es 1;
- (xiv) g es 0;
- (xv) X es H;
- 20 (xvi) Y está en la posición 4 del anillo fenileno (de acuerdo con la numeración de la fórmula (I)) al que está unido;
- (xvii) Y es halógeno, preferiblemente cloro;
- (xviii) Y es alquilo, preferiblemente metilo;
- (xix) Y es alquilo, preferiblemente metilo;
- 25 (xx) Y es CF_3 u OCF_3 ;

93
94

- (xxi) Z es $(CH_2)_d(O)_e$;
- (xxii) e es 0;
- (xxiii) d es 1;
- (xxiv) el anillo A se une al anillo B mediante un átomo de nitrógeno en el
5 anillo A;
- (xxv) el anillo A es piperidinilo (opcionalmente sustituido con OH y
opcionalmente al menos un N está sustituido con O);
- (xxvi) el anillo B es piridinilo (opcionalmente sustituido con uno o más
grupos seleccionados entre OH, halógeno, CN, $CONH_2$, CF_3 ,
10 OCF_3 y opcionalmente al menos un N del anillo está sustituido
con O), preferiblemente es 2-piridinilo;
- (xxvii) el anillo B es pirimidinilo (opcionalmente sustituido con uno o más
grupos seleccionados entre OH, halógeno, CN, $CONH_2$, CF_3 ,
 OCF_3 y opcionalmente al menos un N del anillo está sustituido
15 con O), preferiblemente 2-pirimidinilo;
- (xxviii) n es 1;
- (xxix) n es 2;
- Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son:
- Triclorhidrato de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-
20 il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- Triclorhidrato de 8-cloro-5-isopropil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-
[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- Diclorhidrato de 1-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-
4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona;
- 25 8-Cloro-5-metanosulfonil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-

- dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- 8-Cloro-5-metil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- 8-Cloro-5-metanosulfonil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- 5 13-Cloro-8-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno;
- 13-Cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-8-oxa-2,4,5-triaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno;
- 10 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona;
- [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-morfolin-4-il-metanona;
- (+) o (-)-8-Cloro-5-(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- 15 8-Cloro-5-pirimidin-2-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico;
- 20 Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico;
- 13-Cloro-8-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno; y
- 13-Cloro-8-metil-3-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno.
- 25

Como alternativa, se proporciona un compuesto de fórmula (I^a).



W es O, S o NR¹

R¹ representa H, alquilo C₁₋₈, -(CH₂)_n[cicloalquilo C₃₋₈], fenilo, bencilo, piridilo, pirimidilo, -COR², -CO₂R², -CO-(CH₂)_n-NR²R³, -SO₂R², -(CH₂)_n-OR², -(CH₂)_n-NR²R³, o un heterociclo saturado de 3 a 8 átomos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

X e Y representan independientemente H, halógeno, OH, CF₃, OCF₃, R⁴, -(CH₂)_n-CONR⁴R⁵, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_n-NR⁴SO₂Me, -(CH₂)_n-COR⁴, -(CH₂)_n-OCOR⁴, -(CH₂)_n-NHCOR⁴, -(CH₂)_n-NR⁴COR⁵, -(CH₂)_n-OR⁶ o -(CH₂)_n-CO₂R⁶;

El anillo A representa un grupo piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

El anillo B representa un grupo fenilo, piridinilo, o pirimidínilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃, R⁷ y -(CH₂)_n-OR⁸);

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ representan independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, -(CH₂)_n[cicloalquilo C₃₋₈], fenilo, bencilo, piridilo o pirimidilo;

o R² y R³, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan independientemente un heterociclo de 3 a 8 átomos;

R^4 y R^5 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, $-(CH_2)_n$ -[cicloalquilo C_{3-6}], $-(CH_2)_n-NR^4R^5$, $-(CH_2)_n-OR^4$, fenilo, bencilo, piridilo o pirimidilo;

$n = 0, 1 \text{ ó } 2$;

- 5 a, c, d y f se seleccionan todos independientemente entre 0, 1, 2 ó 3;
b y e se seleccionan independientemente entre 2 ó 3.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención incluyen sales, solvatos, complejos, polimorfos, profármacos, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas
10 tautoméricas y variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) comprenden sales, solvatos, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula (I). Más preferiblemente, los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales y
15 solvatos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos y sales básicas de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato,
20 aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato,
25 nitrato, orotato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato, hidrogenofosfato,

dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, *D*- y *L*-tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Una sal particularmente adecuada es el derivado besilato de los compuestos de la presente invención.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, 5 benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 10 Weinheim, Alemania (2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por 15 evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de estar completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más 20 moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

En el alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped donde, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes 25 en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen

98
99

complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

En lo sucesivo, en este documento, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) y a derivados farmacéuticamente aceptables incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en este documento, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se define a continuación en este documento y compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

15 Como se establece, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en este documento.

También están dentro del alcance de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). De esta manera, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS

Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- 10 (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazamiento del hidrógeno con alquilo (C₁-C₆);
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazamiento del hidrógeno con alcanoniloximetilo (C₁-C₆); y
- 15 (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazamiento de uno o ambos hidrógenos por alcanolilo (C₁-C₁₀).

20 Pueden encontrarse más ejemplos de grupos de reemplazamiento de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

25 Dentro del alcance de la invención también están los metabolitos de los

100
101

compuestos de fórmula (I) cuando se forman *in vivo*.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*), y cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede haber isomería tautomérica ("tautomería"). De lo cual se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o sales básicas donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución de un racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, HPLC quiral.

Como alternativa, los racematos (o precursor racémico) pueden hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que los compuestos de fórmula (I) contengan un resto

107
102

ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereómeros pueden convertirse en el correspondiente enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos para el especialista.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, típicamente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I), donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tales como ^{32}P , azufre tales como ^{35}S , flúor

tales como ^{18}F , yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , y cloro tales como ^{36}Cl .

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármacos y/o de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este
5 propósito en vista a su fácil incorporación y de sus fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o
10 disminución de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

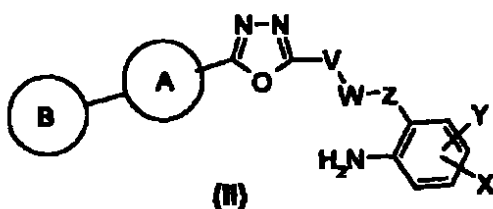
La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

15 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

20 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona y d_6 -DMSO.

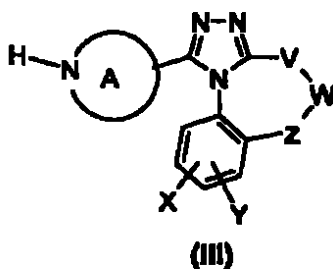
De acuerdo con la presente invención también se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) que
25 comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un catalizador ácido

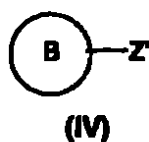


- donde los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, Z y n son como se han definido
5 anteriormente;

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

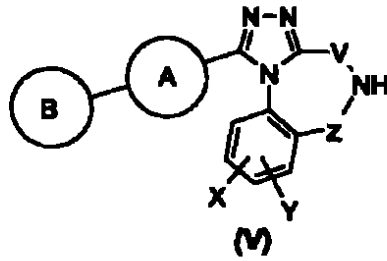


con un compuesto de fórmula (IV)

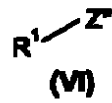


- 10 en la que los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, Z y n son como se han
definido anteriormente y Z' representa un grupo saliente tal como halógeno;
- c) cuando W en el compuesto (I) representa NR^1 , hacer reaccionar
un compuesto de fórmula (V)

18

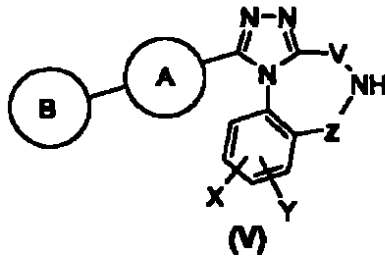


con un compuesto de fórmula (VI)



en la que los anillos A y B y los grupos R^1 , V, X, Y, Z y n son como se han
5 definido anteriormente y Z^n representa un grupo saliente tal como halógeno; o

d) cuando W en el compuesto (I) representa NR^1 , hacer reaccionar
un compuesto de fórmula (V)



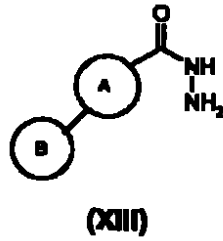
con un compuesto de fórmula (VII)



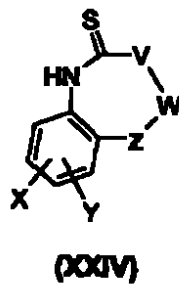
10

en la que los anillos A y B y los grupos R^1 , V, X, Y, Z y n son como se han
definido anteriormente;

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)

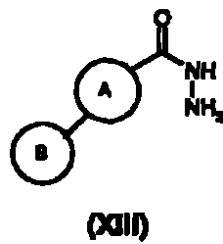


con un compuesto de fórmula (XXIV)

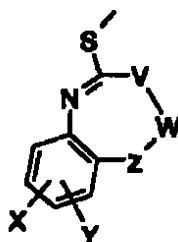


en la que los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, y Z son como se han
5 definido anteriormente;

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



con un compuesto de fórmula (XXV)



(XXV)

en la que los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, y Z son como se han definido anteriormente.

A menos que se proporcione de otra forma en este documento:

5 WSCDI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

DCC significa *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida;

HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;

HOBt significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato;

10 PyBOP® significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio;

PyBrOP® significa hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino-fosfonio;

HBTU significa hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

15 Reactivo de Mukaiyama significa yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

KHMDS significa *bis*(trimetilsilil)amiduro potásico;

Base de Hünig significa *N*-etildiisopropilamina;

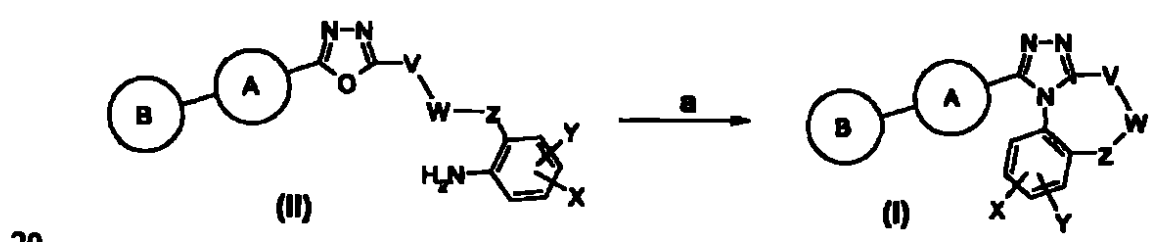
Et₃N significa trietilamina;

NMM significa *N*-metilmorfolina;

20 HMDS significa hexametildisilazano

- BINAP significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
- Dbp significa dibencilidenoacetona;
- Boc significa *tert*-butoxicarbonilo;
- CBz significa benciloxicarbonilo;
- 5 *p*-TSA significa ácido *p*-toluenosulfónico
- TBAF significa fluoruro de *tert*-butilamonio
- MeOH significa metanol, EtOH significa etanol y EtOAc significa acetato de etilo;
- THF significa tetrahidrofurano, DMSO significa dimetilsulfóxido, DCM
- 10 significa diclorometano, DMF significa *N,N*-dimetilformamida y NMP significa *N*-metil-2-pirrolidinona;
- AcOH significa ácido acético, TFA significa ácido trifluoroacético;
- Me significa metilo, Et significa etilo;
- Cl significa cloro; y
- 15 OH significa hidroxilo.

Los siguientes esquemas ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I), donde a lo largo de todos sus Anillos A y B los grupos V, W, X, Y, y n son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. (I') representa (I) cuando W es NR¹.



Esquema 1.1

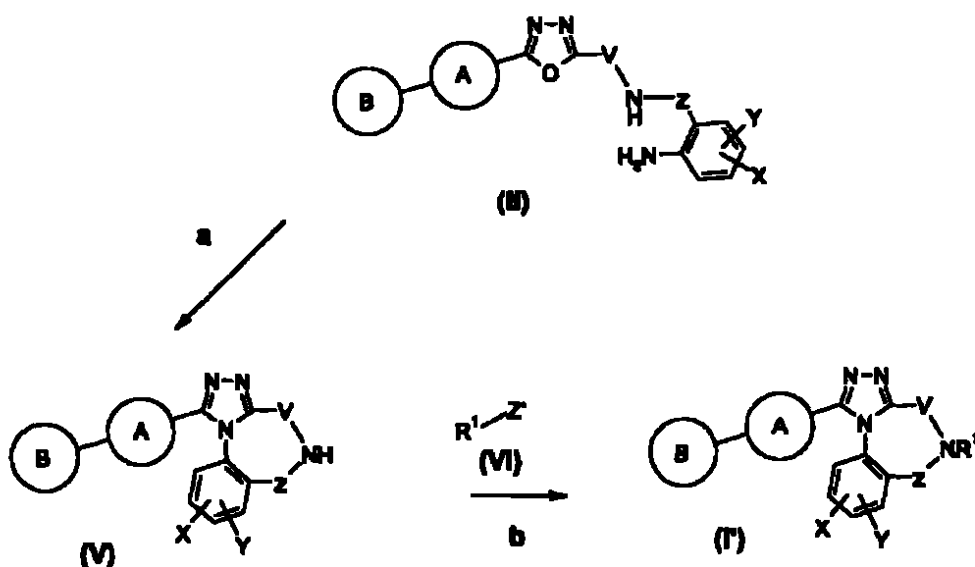
Etapas (a): Se hace reaccionar oxadiazol (II) con un catalizador ácido, dando el compuesto de fórmula (I). Típicamente, la reacción se realiza calentando los materiales de partida a temperaturas elevadas, tales como 50-150°C, durante de 1 a 48 horas con un catalizador ácido adecuado tal como *p*-TSA, ácido trifluoroacético o catalizador de ácido de Lewis tal como cloruro de magnesio, opcionalmente usando un disolvente tal como xileno, tolueno o tetrahidrofurano.

Las condiciones preferidas son:

amina (II) y cat. P-TSA en xileno a 140°C durante 48 horas; o

amina (II), ácido trifluoroacético en tetrahidrofurano a 60°C durante 24 horas.

Cuando $W = NR^1$, entonces:



Esquema 1.2

Z' es OH o halo, típicamente Cl

Los compuestos adecuados para uso como compuesto (VI) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía.

Etapla (b): La reacción de la amina (V) con el compuesto (VI) puede realizarse mediante procedimientos convencionales.

Cuando $R^1 = (CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 entonces, típicamente, el acoplamiento puede llevarse a cabo usando:

- 5 (i) un cloruro de acilo/sulfonilo (VI) + amina (V) con un exceso de aceptor de ácido, en un disolvente adecuado; o
- (ii) un ácido (VI) con un agente de acoplamiento convencional + amina (V), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado; y
- 10 (iii) cuando R^1 representa un grupo arilo, un haluro de arilo (VI) + amida (V), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado.

Típicamente, las condiciones son las siguientes:

Acilación/Sulfonilación, $Z' = Cl$

- 15 (i) Un exceso de cloruro de acilo/sulfonilo (VI) (generado in situ), 1 equiv. de amina (V), opcionalmente con un exceso de amina 3ª tal como Et_3N , base de Hünig o NMM; en DCM o THF, sin calentar durante de 1 a 24 horas.

Las condiciones preferidas son:

- Amina (V), 1,1-3,0 equiv. de cloruro de ácido/sulfonilo (VI), 1,5-3 equiv. de NMM, Et_3N o piridina en DCM a temperatura ambiente durante 1-16 horas.
- 20

Formación del Enlace Amida, $Z' = OH$

- (ii) Exceso de ácido (VI), WSCDI/DCC y HOBt/HOAT, 1 equiv. de amina (V), con un exceso de NMM, Et_3N , base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante de 4 a 48 horas; o
- 25 exceso de ácido (VI), PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama/HBTU,

1 equiv. de amina (V), con un exceso de NMM, Et₃N, base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante de 4 a 24 horas.

Las condiciones preferidas son:

amina (V), 2 equiv. de HBTU, 2 equiv. de ácido (R'¹OH) en DCM a
5 temperatura ambiente durante 18 horas; o

amina (V), HOBT, WSCDI, Et₃N, en DCM a temperatura ambiente durante 18 horas.

Arlación (R'¹ = Arilo, heteroarilo). Z' = halo

(iii) La arilación del compuesto (V) puede realizarse mediante una
10 reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio usando una base adecuada (*t*-BuONa), una cantidad catalítica de aditivo adecuado tal como 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y un catalizador de paladio adecuado en tolueno a temperatura elevada durante de 1 a 24 horas en una atmósfera inerte, dando el compuesto (I'). Como alternativa, el compuesto (I') puede prepararse por
15 reacción de la amina (V) con el compuesto (VI) calentando a temperatura elevada, tal como a 50°C-140°C, en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP o 1,4-dioxano durante aproximadamente 1-48 horas con una base tal como carbonato potásico, carbonato ácido sódico o base de Hünig.

Las condiciones preferidas son:

20 1-2,5 equiv. de haluro (VI), 1-2 equiv. de carbonato potásico en *N,N*-dimetilformamida a 50-95°C durante 4-18 horas; o

1-2,5 equiv. de haluro (VI), 2-3 equiv. de base de Hünig, en 1,4-dioxano o NMP a temperatura de reflujo durante 18-48 horas; o

1 equiv. de haluro (VI), 3,5 equiv. de NaOt-Bu, 0,08 equiv. de BINAP, 0,4
25 equiv. de Pd(dba)₂ en tolueno durante 8 horas a 70°C.

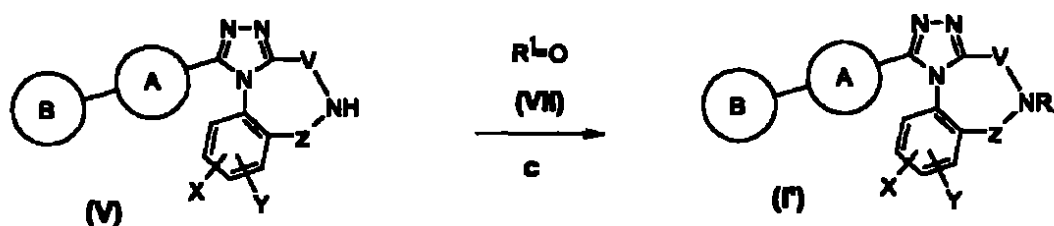
Alquilación (R^1 = alquilo sustituido), Z' = halo, preferiblemente Br o Cl

La alquilación del compuesto (V) puede realizarse por reacción con un agente de alquilación adecuado, R^1Z' en presencia de una amina terciaria adecuada (NMM, Et_3N o base de Hünig) o una base de metal alcalino (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) en un disolvente adecuado (MeCN, DMF), a aproximadamente la temperatura ambiente.

Las condiciones preferidas son:

amina (V), R^1Z' , exceso de K_2CO_3 o base de Hünig en DMF durante 18 horas a temperatura ambiente.

10 Como alternativa, los compuestos (I') pueden prepararse mediante la vía mostrada a continuación en el Esquema 1.3.



Esquema 1.3

Los compuestos adecuados para el uso como compuesto (VII) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía.

Etapas (c): La amina (V) se hace reaccionar con un exceso de aldehído/cetona (VII) en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, dando el compuesto de fórmula (I'). Esta reacción puede realizarse:

20 agitando los materiales de partida a temperaturas tales como $20^\circ C$ - $80^\circ C$ durante de 1 a 48 horas en un disolvente adecuado tal como diclorometano, o calentando la amina (V) con un exceso de compuesto (VII) con un

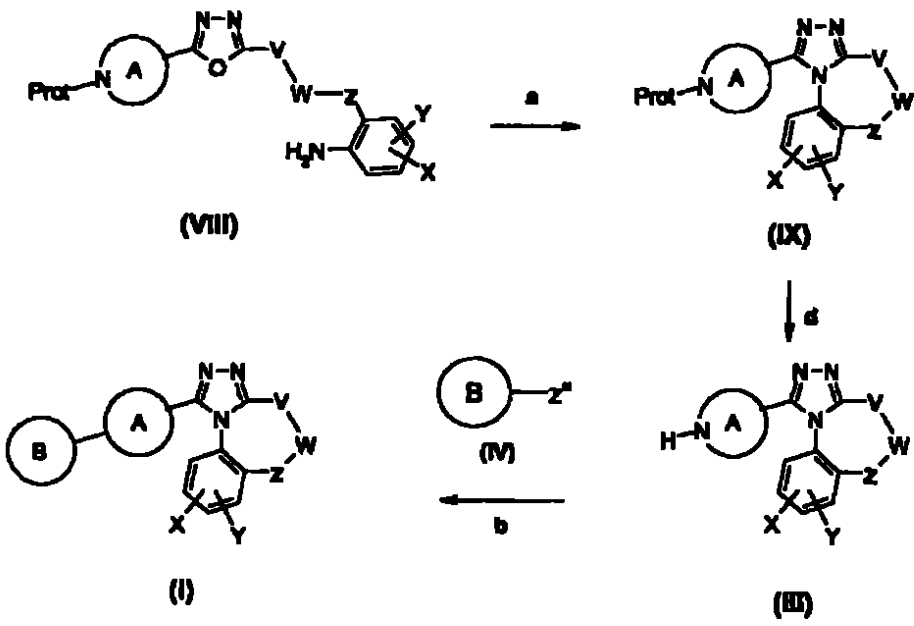
H2
113

catalizador de ácido de Lewis adecuado tal como tetracloruro de titanio o tetraisopropóxido de titanio a temperaturas tales como 50°C-100°C en un disolvente adecuado tal como dicloroetano o etanol durante 1-18 horas, seguido de la reducción de la especie intermedia imina/iminio con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, o de hidrogenolisis sobre un catalizador adecuado, tal como óxido de platino o paladio sobre carbono.

Las condiciones preferidas son:

amina (V), 1-1,5 equiv. de aldehído/cetona (VII), 1-2,0 equiv. de tiacetoxiborohidruro sódico en diclorometano, opcionalmente en presencia de AcOH a temperatura ambiente durante 2 horas.

Cuando el anillo B se une al anillo A mediante un átomo de N, y W representa O o S entonces:



Esquema 2.1

Prot representa un grupo protector adecuado para nitrógeno, por

ejemplo Boc, CBz o alilcarbamato. Se usa la metodología convencional para grupos protectores de nitrógeno, tal como la que se encuentra en los libros de texto (por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz). Z' representa un grupo saliente tal como halógeno.

- 5 Los compuestos adecuados para uso como compuesto (IV) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía.

La arilación del compuesto (III) puede realizarse como se describe en la Etapa (b) anterior.

Las condiciones preferidas son:

- 10 1-2,5 equiv. de haluro (IV), 1-2 equiv. de carbonato potásico en *N,N*-dimetilformamida a 50°C durante 4-18 horas; o

1-2,5 equiv. de haluro (IV), 2-3 equiv. de base de Hünig, en 1,4-dioxano o NMP a temperatura de reflujo durante 18-48 horas; o

- 15 1 equiv. de haluro (IV), 3,5 equiv. de NaOt-Bu, 0,08 equiv. de BINAP, 0,4 equiv. de Pd(dba)₂, en tolueno durante 8 horas a 70°C.

Etapa (d): La desprotección del compuesto (IX) se realiza usando la metodología convencional, como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz".

Cuando Prot es Boc, los procedimientos preferidos son:

- 20 cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1-16 horas; o

una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano durante 1-2 horas.

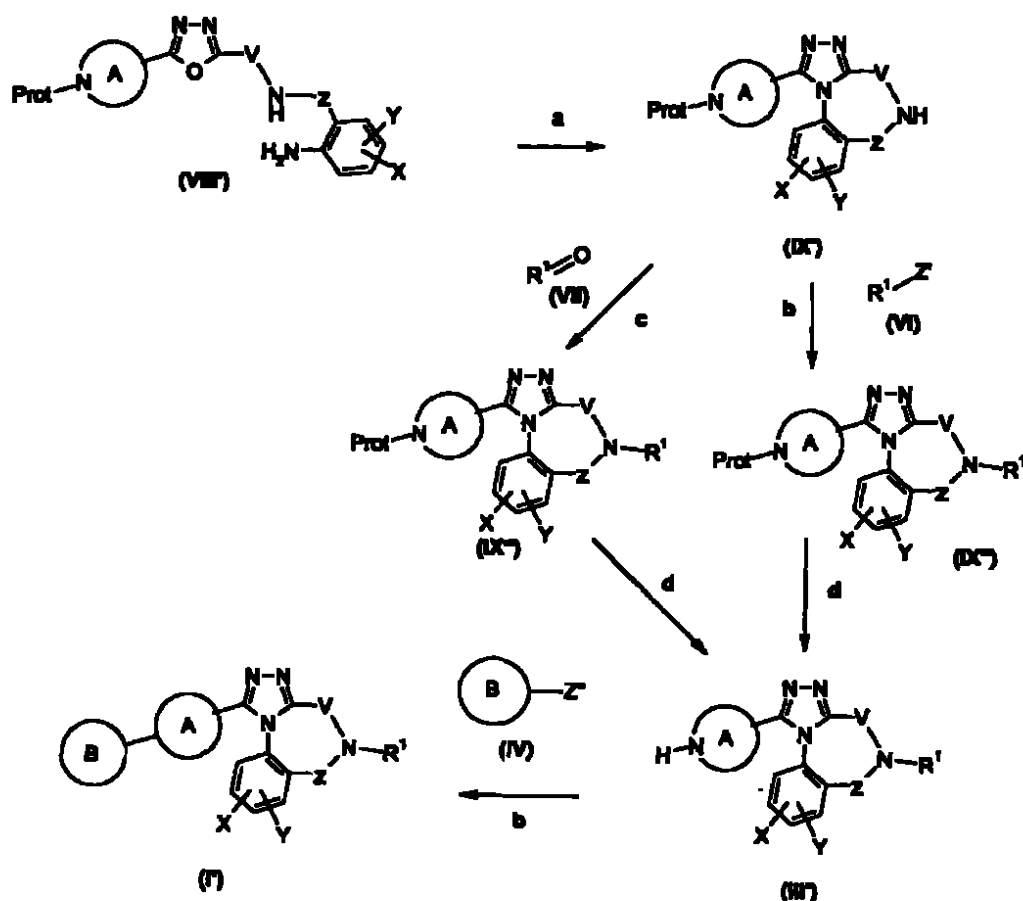
Cuando Prot es CBz, el procedimiento preferido es la hidrogenolisis

- 25 usando un catalizador de paladio adecuado en un disolvente tal como etanol.

774
115

Cuando Prot es un alilcarbamato, las condiciones preferidas son ácido tiobenzoico en un catalizador de paladio adecuado tal como $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ con un aditivo de fosfina adecuado tal como 1,4-bis(difenilfosfino)butano en tetrahidrofurano durante 20 minutos.

- 5 Cuando el anillo B se une al anillo A mediante un átomo de N, y W representa NR^1 entonces:



Esquema 2.2

Prot representa un grupo protector adecuado para nitrógeno, por ejemplo Boc, CBz o alilcarbamato. Se usa la metodología convencional para

grupos protectores de nitrógeno, tal como la que se encuentra en los libros de texto (por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz).

5 Z' representa un grupo saliente (típicamente Cl u OH). Z" representa halo (típicamente Cl).

Los compuestos adecuados para uso como compuesto (IV) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía.

10 Típicamente, el compuesto (IX") puede prepararse a partir de un compuesto (IX') usando la metodología descrita en la Etapa (b) y Etapa (c) anteriores.

Típicamente, el compuesto (III') puede prepararse a partir de un compuesto (IX") usando la metodología descrita en la Etapa (d) anterior.

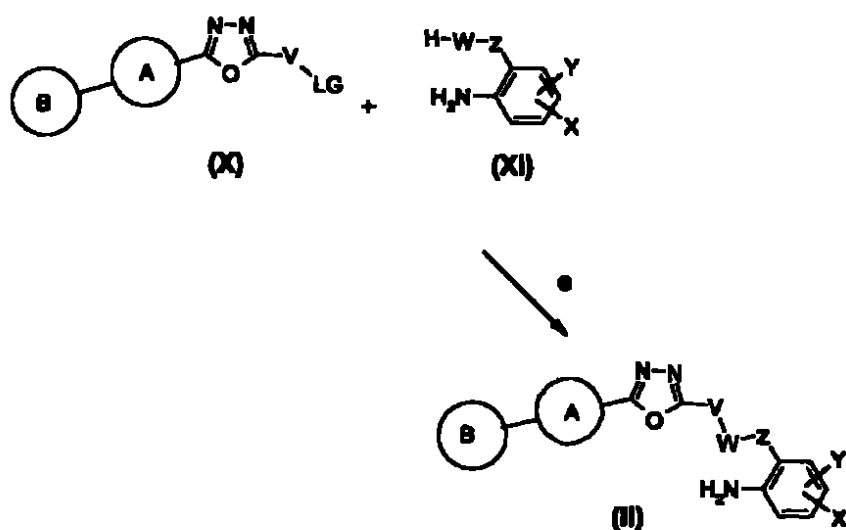
Típicamente, los compuestos (I') pueden prepararse por anilación de compuestos (III') usando la metodología descrita en la Etapa (b) anterior.

15 Los compuestos adecuados para uso como compuestos (II) y (VIII) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse como se muestra en los siguientes Esquemas 3.1, 3.2 y 3.3.

H6

117

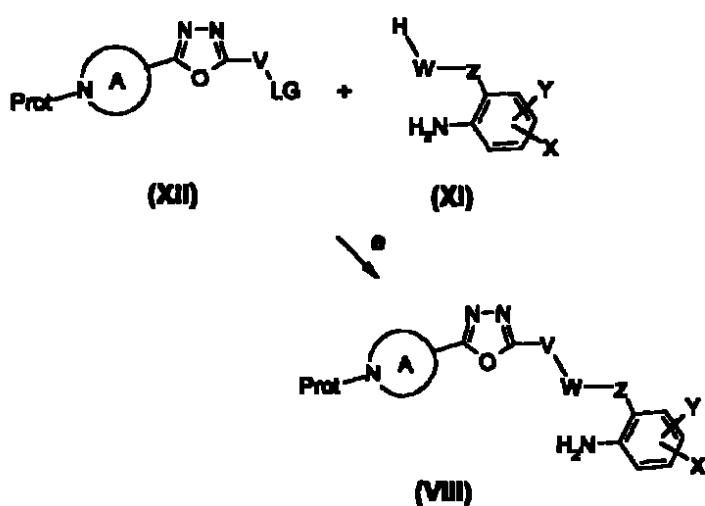
30



LG representa un grupo saliente, típicamente halo y preferiblemente cloro o bromo.

Esquema 3.1

5 Cuando los anillos A y B se unen a través de un átomo de N, entonces:



LG es un grupo saliente, típicamente halo y preferiblemente cloro o bromo

Esquema 3.2

Los compuestos adecuados para uso como compuestos (XI) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse usando la metodología convencional: por ejemplo, reducción de ácidos benzoicos (véase la preparación 7 a continuación) o benzonitrilos (véase la preparación 10 a continuación) o nitrobenzenos (preparaciones 57 y 58).

Cuando W representa NR¹:

Etapas (a): El compuesto (XY)(XII) se hace reaccionar con un exceso de compuesto (XI), dando el compuesto (IIY)(VIII) respectivamente, opcionalmente en presencia de un exceso de base, tal como trietilamina, base de Hönig o NMM o carbonato potásico como aceptor de protones, opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo NaI) en un disolvente de alto punto de ebullición adecuado tal como THF, Tolueno o DMF a temperaturas de 50°C a 100°C durante de 1 a 48 horas.

Las condiciones preferidas son:

2,5 equiv. de compuesto (XI) en THF a 50°C durante 48 horas; o 1,1 equiv. de compuesto (XI), 1,1 equiv. de NMM o K₂CO₃, 0,5 equiv. de NaI en THF a 50°C.

Cuando W representa O o S:

Etapas (a): El compuesto (XY)(XII) se hace reaccionar con un exceso de compuesto (XI) en presencia de una base tal como hidruro sódico, hexametildisilazida potásica, *n*-butilitio o cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente adecuado tal como THF, Tolueno o NMP a temperaturas de 0°C a 50°C durante de 1 a 24 horas, dando el compuesto (IIY)(VIII) respectivamente.

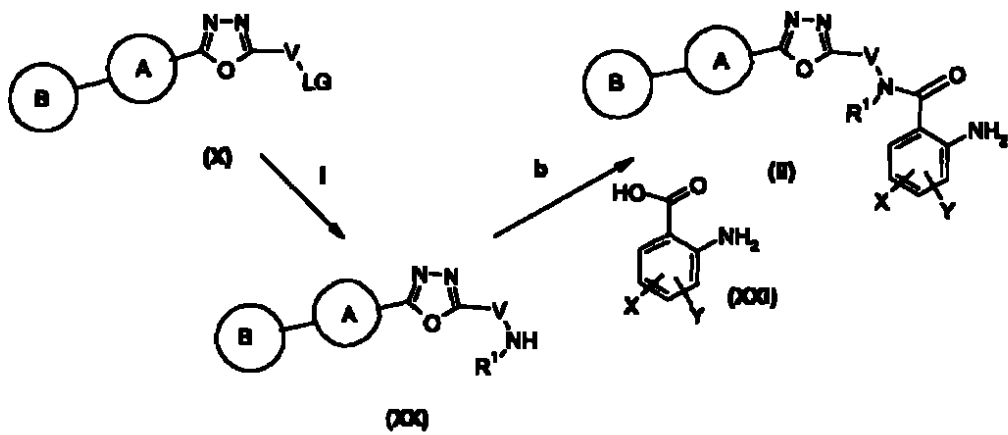
Las condiciones preferidas son:

1,1-3 equiv. de compuesto (XI) y 1,1-2,5 equiv. de NaH en THF a 20°C

118
119

durante 2 horas.

Cuando $W = NR^1$ y $Z = CO$, entonces



Esquema 3.3

5 **Etapas (I):** la amina (XX) puede prepararse por aminación del compuesto (X) con la amina R^1NH_2 en un disolvente tal como etanol o tetrahidrofurano a 25-75°C durante 5-72 horas.

Las condiciones preferidas son:

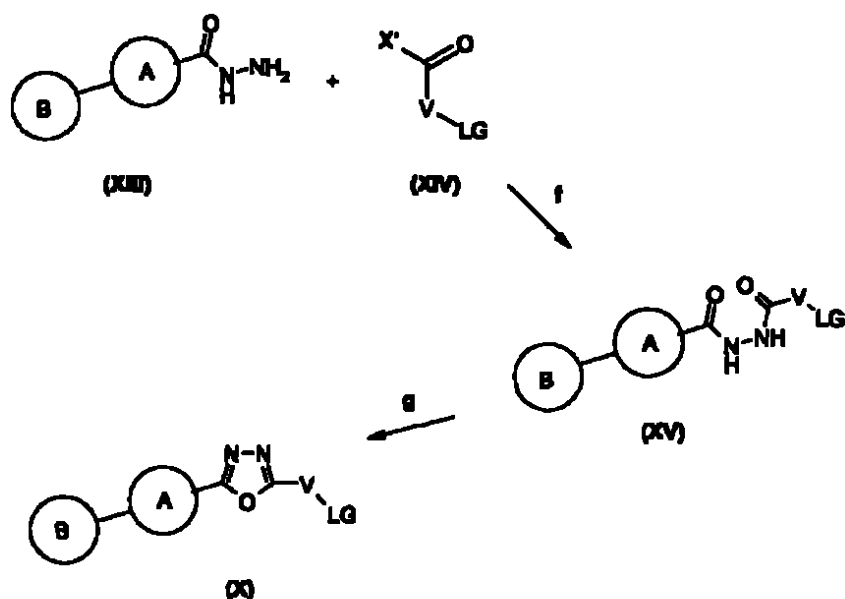
Compuesto (X), exceso de R^1NH_2 en etanol y THF a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas.

El compuesto (II) puede prepararse acoplando la amina (XX) con el ácido (XXI) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa (b).

Los compuestos adecuados para uso como compuestos (X) y (XII) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse como se muestra en los Esquemas 4.1 y 4.2.

119
120

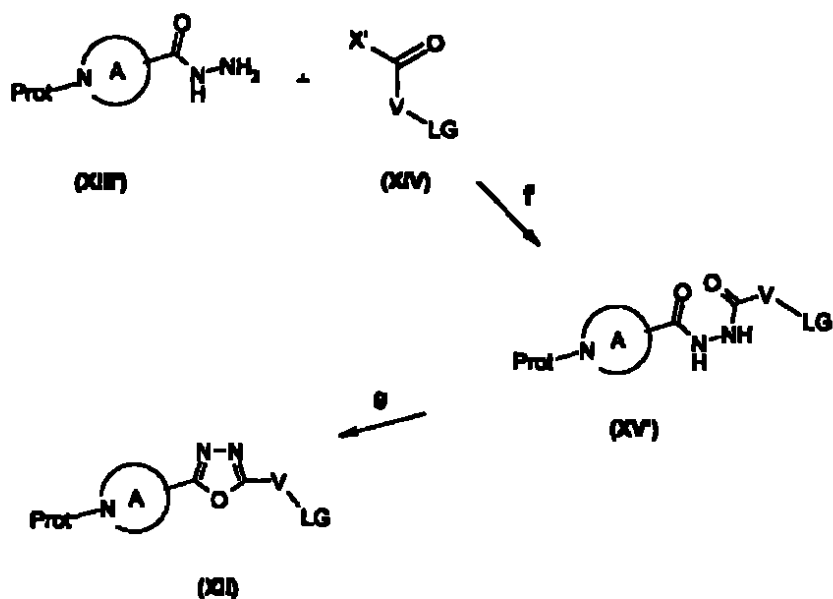
33



Esquema 4.1

X' representa OH o halo y preferiblemente representa Cl. LG representa un grupo saliente, típicamente halo y preferiblemente cloro o bromo.

5 Cuando los anillos A y B se unen a través de un átomo de N entonces:



Esquema 4.2

X' representa OH o halo y preferiblemente representa Cl. LG es un grupo saliente, típicamente halo y preferiblemente cloro o bromo.

El compuesto (XIV) está disponible en el mercado o se conoce en la bibliografía.

Etapas (f): La reacción de la hidrazida (XIII/XIII') con el compuesto (XIV) puede realizarse mediante procedimientos convencionales.

El acoplamiento puede realizarse usando:

(i) un cloruro de acilo (XIV) + hidrazida (XIII/XIII') con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado; o

(ii) ácido (XIV) con un agente de acoplamiento convencional + hidrazida (XIII/XIII'), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado.

Típicamente, las condiciones son las siguientes:

(i) cloruro de ácido (XIV) (generado in situ), un exceso de hidrazida (XIII/XIII'), opcionalmente con un exceso de amina 3ª tal como Et₃N, base de Hünig o NMM, en DCM o THF, sin calentar durante de 1 a 24 horas; o

(ii) ácido (XIV), WSCDI/DCC y HOBT/HOAT, un exceso de hidrazida (XIII/XIII'), con un exceso de NMM, Et₃N, base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante de 4 a 48 horas; o

(ii) ácido (XIV), PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama, un exceso de hidrazida (XIII/XIII'), con un exceso de NMM, Et₃N, base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante de 4 a 24 horas.

Las condiciones preferidas son:

Hidrazida (XIII/XIII'), 1,5 equiv. de cloruro de cloroacetilo (XIV), 1,5 equiv.

121
122

de NMM en DCM a temperatura ambiente durante 16 horas.

Etapas (g): La ciclación del compuesto (XV/XV') se realiza en condiciones deshidratantes adecuadas, a temperaturas elevadas durante hasta 18 horas.

Típicamente, se usan agentes deshidratantes tales como ácido
5 polifosfórico, oxícloruro de fósforo o anhídrido triflico a temperaturas de 20 a 120°C durante de 5 minutos a 12 horas. Opcionalmente, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como piridina y disolventes adecuados tales como diclorometano y acetonitrilo. Como alternativa, el oxadiazol (XII/X) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de Rigo y col. Synth.
10 Commun. 16 (13), 1665, 1986.

Las condiciones preferidas son:

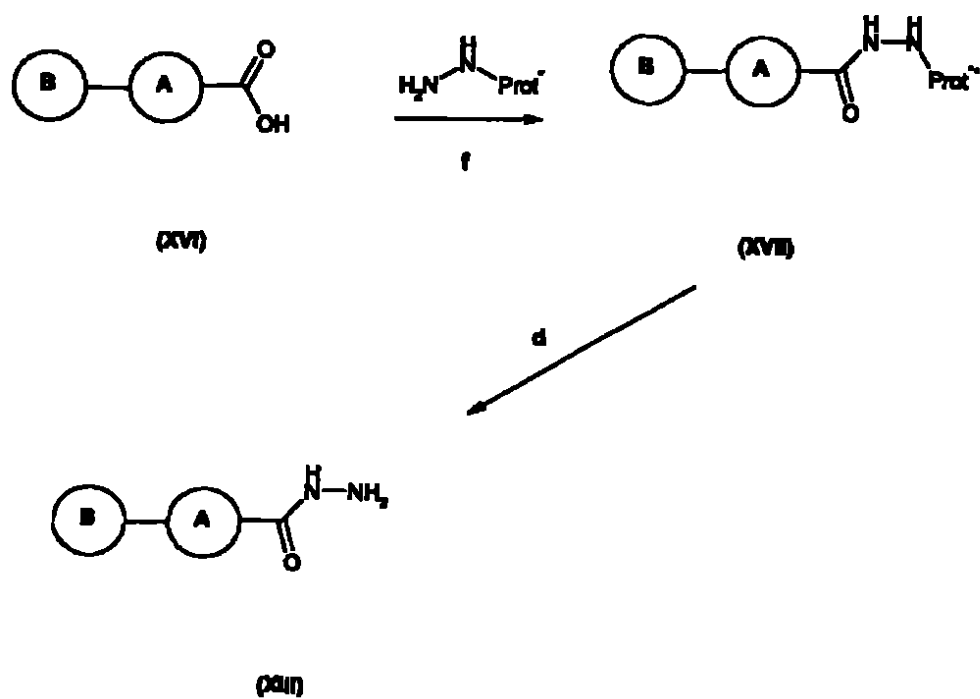
oxícloruro de fósforo a 100°C durante 8 horas o 2,5 equiv. de anhídrido triflico en acetonitrilo a 20°C durante 5 horas.

Los compuestos adecuados para uso como compuestos (XIII/XIII') se
15 conocen en la bibliografía o pueden prepararse como se muestra en los Esquemas 5.1 y 5.2.

122

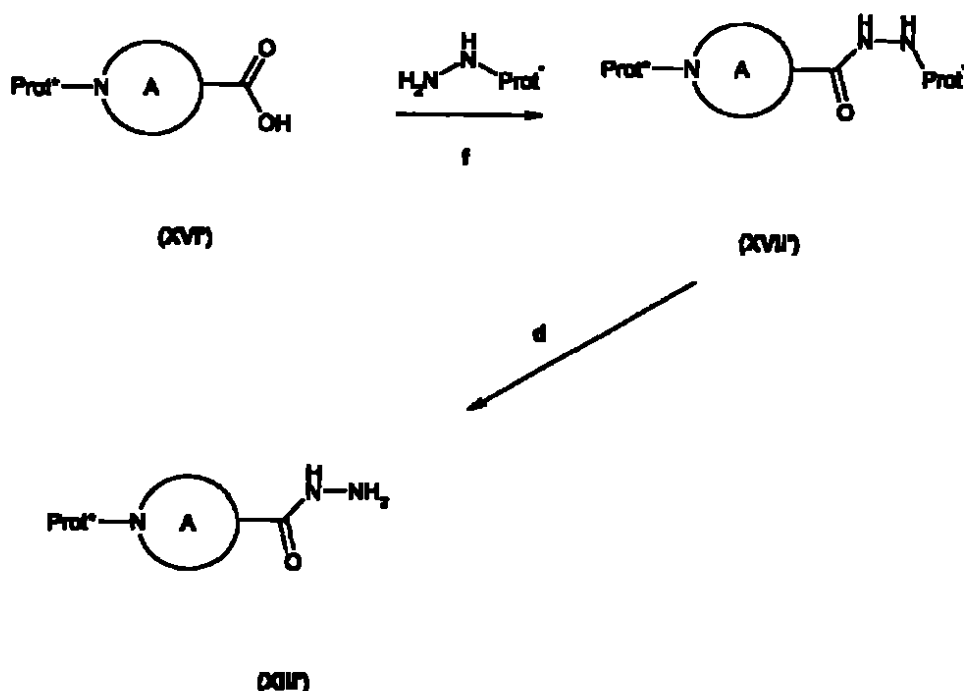
123

36



Esquema 5.1

Cuando los anillos A y B se unen a través de un átomo de N, entonces:



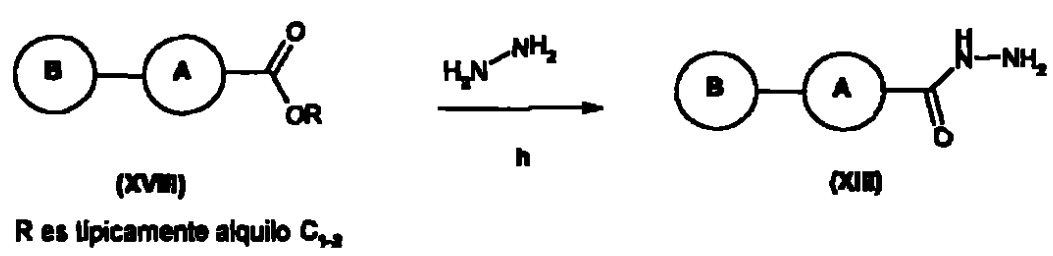
Esquema 5.2

Los compuestos (XVI)/(XVI') y la hidrazina protegida están disponibles en el mercado o se conocen en la metodología convencional tal como la
5 hidrólisis del correspondiente éster.

El ácido carboxílico (XVI)/(XVI') y la hidrazina protegida, cuando prot* es típicamente Boc, pueden acoplarse, dando el compuesto (XVII/XVII') respectivamente, usando las condiciones descritas anteriormente para la preparación de (XV/XV'), y después prot* se retira usando la metodología
10 convencional como se describe en la Etapa (d) anterior, dando (XIII/XIII').

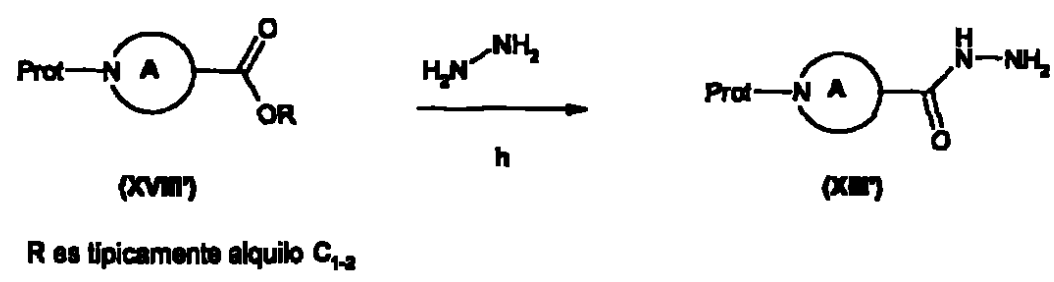
A continuación, se muestran vías alternativas para obtener el compuesto (XIII/XIII') en los Esquemas 6.1 y 6.2.

125
124



Esquema 6.1

Cuando los anillos A y B se unen a través de un átomo de N, entonces:



5

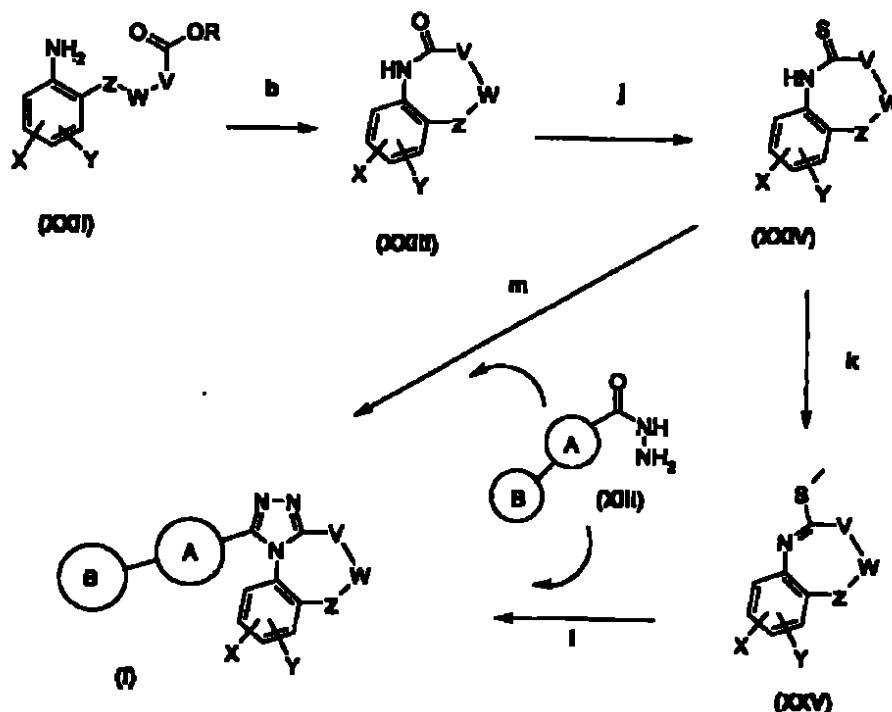
Esquema 6.2

Etapas (h): El éster (XVIII/XVIII') puede hacerse reaccionar con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura elevada, proporcionando la hidrazida (XVII/XVII').

Condiciones preferidas:

- 10 3 equiv. de hidrazina, en metanol, a temperatura de reflujo durante 18 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7.0 mostrado a continuación.



R = H o alquilo C₁-C₄, típicamente *tert*-butilo, metilo o etilo

Esquema 7.0

Cuando R = H,

- 5 Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse mediante un acoplamiento intra-molecular del aminoácido (XXII), de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en la Etapa (b).

Preferiblemente, el compuesto (XXII) se trata con 1,4 equiv. de HBTU y 4,5 equiv. de NMM en DCM a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 18 horas.

Cuando R = alquilo C₁-C₄:

Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse mediante ciclación catalizada con una base del aminoéster (XXII), realizada típicamente a temperatura ambiente o inferior durante 1-5 horas.

Típicamente, se usan bases tales como *terc*-butóxido potásico, etóxido sódico o cloruro de isopropilmagnesio a o por debajo de 20°C en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o etanol durante 1-5 horas.

Preferiblemente, el compuesto (XXII) se trata con 1,1 equiv. de *terc*-butóxido potásico en THF a 20°C durante aproximadamente 2 horas.

Etapla (j): Formación de Tioamida

La tionación de la amida (XXIII) usando un agente tionante adecuado (por ejemplo reactivo de Lawesson, P_4S_{10}) y opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo Na_2CO_3) en un disolvente adecuado (por ejemplo THF) a entre 0°C y la temperatura ambiente.

Las condiciones preferidas son:

1 equiv. de P_4S_{10} , 1 equiv. de Na_2CO_3 , 1 equiv. de la amida (XXIII) en THF a entre 3-25°C durante 18-72 horas.

Etapla (k): Formación de tioimidato

El tratamiento de la tioamida (XXIV) con una base fuerte tal como KO ^tBu o LDA, en un disolvente adecuado tal como THF o éter, seguido de inactivación del anión formado con una fuente de metilo adecuada (por ejemplo MeI o *p*-tosilato de Me) proporciona el tioimidato (XXV).

Las condiciones preferidas son:

1 equiv. de la tioamida (XXIV), tratada con 1 equiv. de KO ^tBu, 1 equiv. de *p*-tosilato de Me en THF.

Formación de Triazol:

Etapla (l): El tioimidato (XXV) se trata con la hidrazida (XIII) en un disolvente adecuado, típicamente etanol a temperatura elevada, proporcionando el compuesto de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un ácido catalizado

tal como TFA, *p*-TSA.

Las condiciones preferidas son:

1 equiv. del tioimidato (XXV), 1 equiv. de la hidrazida (XIII), en etanol a temperatura de reflujo durante 2 horas.

- 5 Etapa (m): La tioamida (XXIV) se trata con la hidrazida (XIII) en un disolvente adecuado, típicamente *n*-butan-1-ol a temperatura elevada, proporcionando el compuesto de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un ácido catalizado tal como TFA, *p*-TSA.

Las condiciones preferidas son:

- 10 1 equiv. de la tioamida (XXIV), 1 equiv. de la hidrazida (XIII), en *n*-butan-1-ol a temperatura de reflujo durante 18 horas.

Los compuestos adecuados para uso como compuestos (XXII) se conocen en la bibliografía o pueden prepararse usando la metodología convencional, por ejemplo véase C. Apfel y col., J. Med. Chem. 44 (12), 1847-1852, 2001, C. P. Lang y col., documento WO 2002008228, F. Ishikawa, J. Med. Chem. 28 (10), 1387-93, 1985 o Uskokovic, M. y col., Journal of Organic Chemistry (1965), 30 (9), 3111-14.

Será evidente para los especialistas en la técnica que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar protegerse y desprotegerse durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I). Esto puede realizarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T W Greene y P G M Wuts, John Wiley y Sons Inc, 1991, ejemplificado por los ejemplos 42-49 y 55-58.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) usando transformaciones químicas convencionales.

128
129

Los ejemplos de éstos se ilustran a continuación:

Aminación (por ejemplo, los ejemplos 40 y 41)

Cuando R^1 contiene un grupo saliente, tal como un sustituyente cloro, éste puede reaccionar con una amina HNR^2R^3 adecuada en presencia de una base de amina terciaria adecuada (Et_3N , NMM o base de Hünig) o una base de metal alcalino (K_2CO_3 , Ca_2CO_3) en un disolvente adecuado (por ejemplo DMF, MeCN), opcionalmente a temperatura elevada. Preferiblemente, el compuesto cloro se trata con un exceso de HNR^2R^3 en presencia de un exceso de K_2CO_3 en DMF a 70°C.

10 **Reducción** (por ejemplo, los ejemplos 50-54, 64 y 65)

Los compuestos que contienen una función carbonilo pueden reducirse usando un agente reductor adecuado tal como DIBAL o borano en un disolvente adecuado tal como éter o THF a o entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la reacción. Preferiblemente, el compuesto amida se trata con 10 equiv. de borano en THF a temperatura de reflujo, seguido de un exceso de HCl a temperatura de reflujo.

Aminación reductora (por ejemplo, los ejemplos 69-81 y 84-90)

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo de N reactivo pueden reaccionar con un aldehído o cetona, de acuerdo con los procedimientos descritos en la Etapa (c). Preferiblemente, la amina de fórmula (I) se trata con un exceso de aldehído/cetona y 2 equiv. de $Na(OAc)_3BH$ en DCM, opcionalmente en presencia de un exceso de Et_3N y ácido acético, a temperatura ambiente durante hasta 18 horas.

Oxidación (por ejemplo cuando $W = S$)

25 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo de azufre

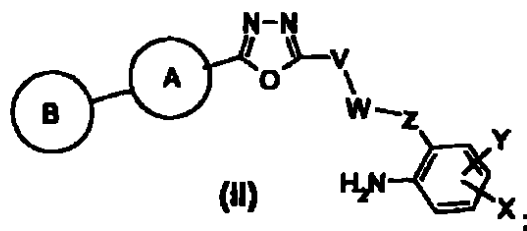
pueden oxidarse usando un agente oxidante adecuado tal como peróxido de hidrógeno o ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado tal como ácido trifluoroacético o 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol entre 0-25°C.

Cuando se oxida a sulfóxido ($W = S(O)_1$), preferiblemente el sulfuro de fórmula (I) se trata con 1-1,2 equiv. de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol a temperatura ambiente durante hasta 1 hora.

Cuando se oxida a sulfona ($W = S(O)_2$), preferiblemente el sulfuro de fórmula (I) se trata con 2-3 equiv. de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en ácido trifluoroacético durante hasta 1 hora.

(Como alternativa, el sulfóxido ($W = S(O)_1$) anterior puede oxidarse en la sulfona ($W = S(O)_2$) usando 1-2 equiv. de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en ácido trifluoroacético durante hasta 1 hora).

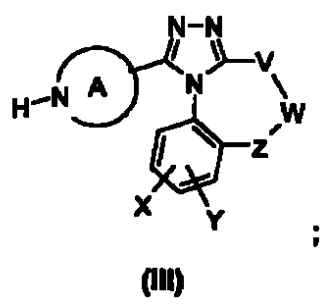
De acuerdo con la presente invención se proporciona además un intermedio de fórmula (II):



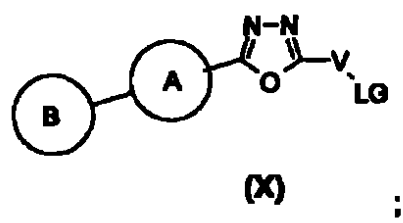
un intermedio de fórmula (III):

130
131

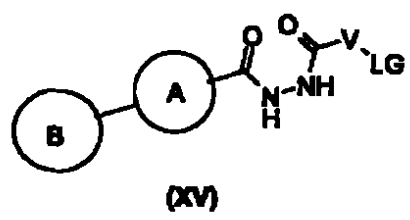
44



un intermedio de fórmula (X):

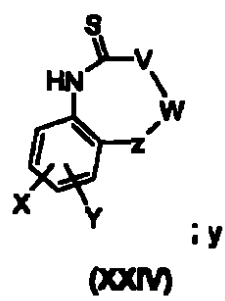


un intermedio de fórmula (XV):



5

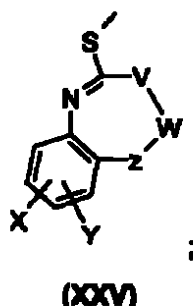
un intermedio de fórmula (XXIV):



un intermedio de fórmula (XXV):

131
132

45



donde V, W, X, Y, Z, los anillos A y B, LG y n son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención son útiles porque poseen actividad farmacológica en los animales. En particular, son útiles en el tratamiento de varias afecciones que incluyen agresión, enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno de ansiedad, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipematremia), cataratas, enfermedad del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastorno cognitivo, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea (primaria y secundaria), emesis (incluyendo mareos por movimiento), endometriosis, enfermedad gastrointestinal, glaucoma, enfermedad ginecológica, enfermedad cardíaca, retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), isquemia, enfermedad cardíaca isquémica, tumor pulmonar, trastorno de micción, mittlemerz, neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino), enfermedad pulmonar, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, insuficiencia renal, disfunción sexual masculina o

132
133

femenina, choque séptico, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital o urolitiasis. La dismenorrea (primaria o secundaria) es de particular interés, más particularmente, la dismenorrea primaria.

- 5 De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar la dismenorrea que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente que padece de ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema,
- 10 hipematremia), dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud. También se proporciona el uso de los compuestos como un medicamento y el
- 15 uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipematremia), dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo del crecimiento intrauterino;
- 20 inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud, particularmente dismenorrea.

- Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse,
- 25 por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos o películas mediante

procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito puede usarse el secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un anticonceptivo oral. Como alternativa, pueden administrarse en combinación con un inhibidor de PDE5. También pueden administrarse en combinación con un donador de NO. Como alternativa, pueden administrarse en combinación con L-arginina, o en forma de una sal arginato. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con un inhibidor de COX.

Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto o de los compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante las cuales el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones
20 líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida o de disgregación rápida tales como los descritos en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y
25 Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede prepararse a partir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente a partir del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos
5 generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el
10 disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso, de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a la formulación del comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas
15 naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico
20 dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polysorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del
25 comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en

peso del comprimido.

Generalmente, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato
5 sódico. Generalmente, los lubricantes comprenden del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso, del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente un 80%
10 del fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de
15 lubricante.

Las mezclas del comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo, formando comprimidos. Las mezclas del comprimido o las porciones de las mezclas pueden, como alternativa, granularse húmedos, secos o fundidos, congelarse fundidos o extruirse antes de comprimirse. La
20 formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

25 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse

para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los
5 propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. En Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001) se encontrarán detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso del chicle para conseguir la
10 liberación controlada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el flujo sanguíneo, en los músculos o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal,
15 intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes
20 tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles,
25 por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas

farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante un procesamiento adecuado, por ejemplo, el uso de dispersiones secadas por pulverización de alta energía (véase el documento WO 01/47495) y/o mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como el uso de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o en la mucosa, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase,

por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección con
5 microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o
15 en forma de un pulverizador de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa agentes electrohidrodinámicos para producir una neblina fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

20 Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo citosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprenden, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente
25 alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del

ingrediente activo, el propulsor o propulsores en forma de disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en un polvo seco de la formulación de la suspensión, el
5 producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menor de 5 micras). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como trituración por chorro espiral, trituración por chorro en lecho fluido, procesamiento del fluido supercrítico para formar nanopartículas,
10 homogenización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de
15 actuación tal como *H*-eucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de una solución adecuada para uso en un atomizador
20 que usa agentes electrohidrodinámicos para producir una neblina fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en
25 lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

5 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para liberarse de forma inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli-DL-láctico-coalicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es la base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse
15 para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una
20 suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas.

25 Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado,

polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo goma gellan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden liberarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural también pueden formularse para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, ocultación de su sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha descubierto que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación del complejo directamente con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo coadyuvante, es decir, en forma de vehículo, diluyente o solubilizante. Los usados más comúnmente para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa-, beta- y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En tanto que pueda desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección

particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, donde al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

- 5 De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, de las cuales al menos una contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener de forma separada dichas composiciones, tales como recipiente, frasco dividido o envase de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el
- 10 familiar envase blister usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones separadas frente a las demás.

- 15 Para facilitar el cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con el denominado recordatorio

- Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal,
- 20 dependiendo del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas a lo largo del día. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales
- 25 como niños y ancianos.

Como se usan en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar", significan aliviar síntomas, eliminar la causa sobre una base temporal o permanente, o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas. El término "tratamiento" incluye alivio, eliminación de la causa (sobre una base temporal o permanente) de, o prevenir los síntomas y trastornos asociados con la dismenorrea primaria y/o secundaria. El tratamiento puede ser un pre-tratamiento así como un tratamiento al comenzar los síntomas.

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en las pruebas propuestas a continuación:

10 **1.0 Ensayo de Unión al Filtro V_{1A}**

1.1 Preparación de Membrana

Los ensayos de unión a receptores se realizaron sobre membranas celulares preparadas a partir de células CHO que expresan de forma estable el receptor V_{1A} humano, (CHO-hV_{1A}). La línea celular CHO-hV_{1A} se proporcionó amablemente bajo un acuerdo de licencia por parte de Marc Thibonnier, Dept. de Medicina, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Las células CHO-hV_{1A} se mantuvieron de forma habitual a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5% en una mezcla nutriente DMEM/Hams F12 suministrada con suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, HEPES 15 mM y 400 µg/ml de G418. Para la producción a granel de sedimentos celulares, se hicieron crecer células CHO-hV_{1A} adherentes hasta una confluencia del 90-100% en frascos cilíndricos de 850 cm² que contenían un medio de Mezcla Nutriente de DMEM/Hams F12 suplementada con suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM y HEPES 15 mM. Las células CHO-hV_{1A} confluentes se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se recogieron en

PBS enfriado con hielo y se centrifugaron a 1.000 rpm. Los sedimentos celulares se almacenaron a -80°C hasta su uso. Los sedimentos celulares se descongelaron sobre hielo y se homogenizaron en el tampón de preparación de membrana que consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 5 mM y se suplementó con un cóctel inhibidor de proteasa (Roche). El homogenizado celular se centrifugó a 1.000 rpm, durante 10 min a 4°C y el sobrenadante se retiró y se almacenó sobre hielo. El sedimento restante se homogenizó y se centrifugó como antes. Los sobrenadantes se reunieron y se centrifugaron a $25.000 \times g$ durante 30 min a 4°C . El sedimento se suspendió de nuevo en tampón de congelación que consistía en Tris-HCl 50 mM a pH 7,4, MgCl_2 5 mM y glicerol al 20% y se almacenó en pequeñas alícuotas a -80°C hasta su uso. La concentración de proteínas se determinó usando un reactivo de Bradford y BSA como patrón.

1.2 Unión al Filtro V_{1A}

La linealidad de las proteínas seguida por estudios de unión por saturación se realizó sobre cada nuevo lote de membrana. La concentración de membrana se seleccionó de forma que dio una unión específica sobre la porción lineal de la curva. Después, se realizaron estudios de unión por saturación usando diversas concentraciones de [^3H]-arginina vasopresina, [^3H]-AVP (0,05 nM - 100 nM) y se determinó el K_d y el $B_{\text{máx}}$.

Los compuestos se ensayaron con respecto a sus efectos en la unión de [^3H]-AVP a membranas CHO-h V_{1A} , (^3H -AVP, actividad específica 65,5 Ci / mmol; NEN Life Sciences). Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron hasta una concentración de trabajo de DMSO al 10% con tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 7,4, MgCl_2 5 mM y

BSA al 0,05%. Se añadieron 25 μ l de compuesto y 25 μ l de [3 H]-AVP (concentración final a o por debajo de K_d determinada para el lote de membrana, típicamente 0,5 nM - 0,6 nM) a una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. La reacción de unión se inició mediante la adición de

5 200 μ l de membrana y las placas se agitaron suavemente durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se terminó por filtración rápida usando un Recolector celular Filtermate (Packard Instruments) a través de una Placa GF/B UniFilter de 96 pocillos que se había remojado previamente en polietilenoimina al 0,5% para prevenir el pegado de péptidos. Los filtros se lavaron tres veces

10 con 1 ml de tampón de lavado enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 y $MgCl_2$ 5 mM. Las placas se secaron y se añadieron 50 μ l de Microscint-0 (Packard instruments) a cada pocillo. Las placas se cerraron herméticamente y se contaron sobre un contador de centelleo Top Count Microplate Scintillation (Packard Instruments). Se determinó una unión no

15 específica (NSB) usando d(CH₂)⁵Tyr(Me)AVP 1 μ M sin marcar ([β -mercapto- β , β -ciclopentametilenopropionil,0-Me-Tyr²,Arg⁸]-vasopresina) (β MCPVP), (Sigma). Los datos de unión a radioligandos se analizaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros con el min forzado al 0%. La pendiente se ajustó de forma libre y valía entre -0,75 y -1,25 para las curvas válidas. La

20 unión específica se calculó sustrayendo el cpm medio de NSB del cpm medio total. Para los compuestos de ensayo, la cantidad de ligando unida al receptor se expresó como % de unión = (cpm de muestra - cpm medio de NBS)/cpm de unión específica x 100. El % de unión se representó frente a la concentración de compuesto de ensayo y se ajustó a una curva sigmoideal. La constante de

25 disociación inhibitoria (K_i) se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i =$

$Cl_{50}/(1+[L]K_d)$ donde $[L]$ es la concentración de ligando presente en el pocillo y K_d es la constante de disociación del radioligando obtenida a partir del análisis gráfico Scatchard.

2.0 Ensayo Funcional de V_{1A} : Inhibición de AVP / movilización de Ca^{2+}

5 mediada por V_{1A} -R por FLIPR (Lector de Placas por Imagen Fluorescente) (Molecular Devices)

Se midió la liberación intracelular de calcio en células CHO-h V_{1A} usando FLIPR, que permite la rápida detección de calcio después de la activación del receptor. La línea celular CHO-h V_{1A} se proporcionó amablemente bajo el
10 acuerdo de licencia por parte de Marc Thibonnier, Dept. de Medicina, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Las células CHO- V_{1A} se mantuvieron de forma habitual a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5% en mezcla nutriente DMEM/Hams F12 suplementada con suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, HEPES 15
15 mM y 400 µg/ml de G418. La tarde anterior al día del ensayo, las células de ensayo se pusieron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos negras estériles con fondos transparentes para permitir la inspección celular y las mediciones de fluorescencia desde el fondo de cada pocillo. Se preparó el día del ensayo el tampón de lavado que contenía
20 solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) y probenecid 2,5 mM y el tinte de carga compuesto por medio de cultivo celular que contenía Fluo-3AM 4µM (disuelto en DMSO y ácido plurónico), (Molecular Probes) y probenecid 2,5 mM. Los compuestos se solubilizaron en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo compuesto por DPBS que contenía DMSO al 1%, BSA al
25 0,1% y probenecid 2,5 mM. Las células se incubaron con 100 µl de tinte de

carga por pocillo durante 1 hora a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Después de cargar el tinte, las células se lavaron tres veces en 100 µl de tampón de lavado usando un lavador de placas Denley. En cada pocillo se dejaron 100 µl de tampón de lavado. La fluorescencia intracelular se midió
5 usando FLIPR. Las lecturas de fluorescencia se obtuvieron a intervalos de 2 s con la adición de 50 µl del compuesto de ensayo después de 30 s. Después, se realizaron 155 mediciones más a intervalos de 2 s para detectar cualquier actividad agonista del compuesto. Después se añadieron 50 µl de arginina vasopresina (AVP) de forma que el volumen del ensayo final fue de 200 µl. Se
10 recogieron lecturas de fluorescencia adicionales a intervalos de 1 s durante 120 s. Las respuestas se midieron como pico de intensidad de fluorescencia (FI). Para la caracterización farmacológica, se sustrajo una FI basal de cada respuesta de fluorescencia. Para las curvas de respuesta a la dosis de AVP, cada respuesta se expresó como % de la respuesta a la concentración más
15 alta de AVP en esa serie. Para las determinaciones de la CI₅₀, cada respuesta se expresó como % de la respuesta a AVP. Los valores de CI₅₀ se convirtieron en un valor K_b modificado usando la ecuación Cheng-Prusoff que tiene en cuenta la concentración agonista, [A], la CE₅₀ agonista y la inclinación: $K_b = CI_{50} / (2 + [A] / A_{50})^{1/n} - 1$ donde [A] es la concentración de AVP, A₅₀ es la CE₅₀ de
20 AVP a partir de la curva de respuesta a la dosis y n = inclinación de la curva de respuesta a la dosis de AVP.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más potentes, tienen una mayor duración de acción, tienen un intervalo de actividad más ancho, son más estables, tienen menos efectos secundarios o son más
25 selectivos, o tienen otras propiedades más útiles que los compuestos de la

técnicas anterior.

De esta manera, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 5 (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables;
- 10 (iv) un compuesto de fórmula (I) o un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para la
- 15 fabricación de un medicamento para el tratamiento de agresión, enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno de ansiedad, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), cataratas,
- 20 enfermedad del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastorno cognitivo, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea (primaria y secundaria), emesis (incluyendo mareos por movimiento),
- 25 endometriosis, enfermedad gastrointestinal, glaucoma,

- 5 enfermedad ginecológica, enfermedad cardíaca, retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), isquemia, enfermedad cardíaca isquémica, tumor pulmonar, trastorno de micción, mittlemerz, neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, preeclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino), enfermedad pulmonar, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, insuficiencia renal, disfunción sexual masculina o femenina,
- 10 choque séptico, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital o urolitiasis;
- (vi) el uso como en (v) donde la enfermedad o trastorno es ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia),
- 15 dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preeclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud;
- 20 (vii) el uso como en (v) donde la enfermedad o trastorno es dismenorrea (primaria y secundaria);
- (viii) un procedimiento para el tratamiento de un mamífero para tratar la agresión, enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno de ansiedad, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedad
- 25 cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión,

1st
152

- 5 insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), cataratas, enfermedad del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastorno cognitivo, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea (primaria y secundaria), emesis (incluyendo mareos por movimiento), endometriosis, enfermedad gastrointestinal, glaucoma, enfermedad ginecológica, enfermedad cardíaca, retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), isquemia, enfermedad cardíaca isquémica, tumor pulmonar, trastorno de micción, mittlemerz, neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino), enfermedad pulmonar, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal,
- 10 insuficiencia renal, disfunción sexual masculina o femenina, choque séptico, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital o urolitiasis incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con un derivado o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15
- 20 (ix) un procedimiento como en (vii) donde la enfermedad o trastorno es ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento),
- 25

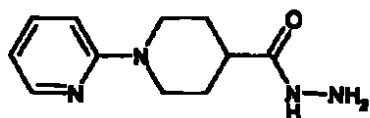
- retardo del crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud;
- 5 (x) un procedimiento como en (vii) donde la enfermedad o trastorno es dismenorrea (primaria y secundaria);
- (xi) intermedios de las fórmulas (II), (III), (X), (XV), (XXIV) y (XXV);
- (xii) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un anticonceptivo oral para tratar la dismenorrea (primaria y/o secundaria);
- 10 (xiii) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de PDE5 para tratar la dismenorrea (primaria y/o secundaria);
- (xiv) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un donante de NO para tratar la dismenorrea (primaria y/o secundaria);
- 15 (xv) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con L-arginina para tratar la dismenorrea (primaria y/o secundaria);
- (xvi) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor de COX para tratar la dismenorrea (primaria y/o secundaria).
- 20

La invención se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos:

Preparación 1: hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

153
154

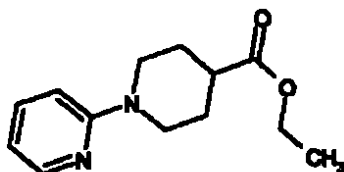
67



Se disolvió éster etílico del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (1 g, 4,3 mmol) (véase la referencia Farmaco, 1993, 48 (10), 1439) en metanol (20 ml) que contenía hidrato de hidrazina (620 μ l, 20 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El sólido formado se trituró con propan-2-ol, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (493 mg).

EM IQPA m/z 221 $[M+H]^+$

Preparación 1b: Éster etílico del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico



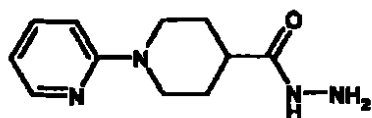
Se cargó carbonato potásico (52,5 g, 0,379 mol) a una solución agitada de 2-bromopiridina (60 g, 0,379 mol) e isonipecotato de etilo (59,7 g, 0,379 mol) a temperatura ambiente antes de calentar a 120°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó propan-2-ol en la solución. Después, la mezcla de reacción se filtró y se encajó en la preparación 1c.

Preparación 1c: Hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

754

155

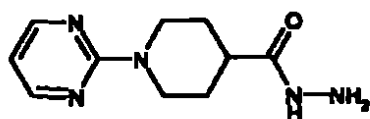
68



Se cargó hidrato de hidrazina (61,4 ml, 1,265 mol) en una solución en propan-2-ol de éster etílico del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (0,253 mol, 5 ml/g) (véase la referencia Farmaco, 1993, 48 (10), 1439), antes de calentar a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después a 10°C y el producto, un sólido blanco, se recogió por filtración (44,5 g).

EM IQPA m/z 221 $[M+H]^+$

Preparación 2: Hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico



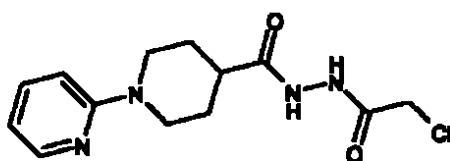
10

El compuesto del título se obtuvo a partir del éster etílico del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico (véase Farmaco, 1993, 48 (10), 1439) con un rendimiento del 91% siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

15

EM IQPA m/z 222 $[M+H]^+$

Preparación 3: *N*-(2-cloro-acetil)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

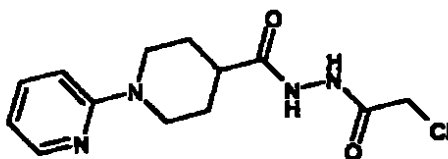


La hidrazida de la Preparación 1 (23,6 g, 0,11 mol) se suspendió en

diclorometano (500 ml) y se le añadió 4-metilmorfolina (17,7 ml, 0,16 mol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo y se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (12,8 ml, 0,16 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó al vacío, dando el compuesto del título (20,4 g).

EMCL: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

Preparación 3b: *N*-(2-cloro-acetil)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2]bipirimidil-4-carboxílico



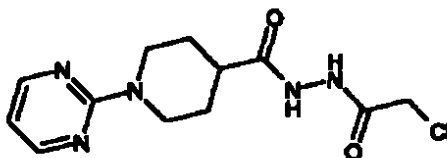
10

La hidrazida de la Preparación 1c (5,0 g, 23 mmol) se suspendió en diclorometano (100 ml) y se le añadió 4-metilmorfolina (3,75 ml, 34 mmol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo y se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,9 ml, 24 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con diclorometano y se secó al vacío, dando el compuesto del título (2,2 g).

15

EMCL: m/z ES⁺ 297 [M+H]⁺

Preparación 4: *N*-(2-Cloro-acetil)-hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico

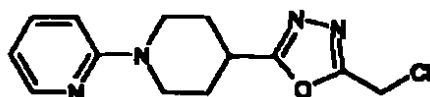


20

El compuesto del título se preparó a partir de la hidrazida de la preparación 2 y cloruro de cloroacetilo, con un rendimiento del 96%, usando el procedimiento descrito en la preparación 3.

EM IQPA m/z 298 $[M+H]^+$

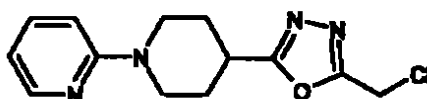
5 **Preparación 5: 4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridina**



La hidrazida de la Preparación 3 (20,4 g, 69 mmol) se suspendió en oxidloruro de fósforo (150 ml) a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió a agua. La fase acuosa se basificó mediante la adición de carbonato ácido sódico sólido y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El material aislado se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (15 g).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,91 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (d, 1H)

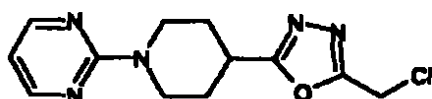
20 **Preparación 5b: 4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridina**



La hidrazida de la Preparación 3 (50,0 g, 169 mmol) se suspendió en acetonitrilo (250 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (29,9 ml, 177 mmol) a $T < 15^{\circ}\text{C}$. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió usando un baño de hielo y se le añadió gota a gota una solución de carbonato ácido sódico (29,8 g, 354 mmol) en agua (250 ml). Se añadió diclorometano (250 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica que contenía el producto se usó en la preparación 14b.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,91 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (d, 1H)

Preparación 6: 2-[4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina

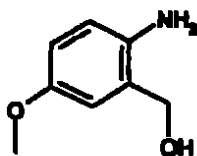


El compuesto del título se preparó a partir de la hidrazida de la preparación 4, con un rendimiento del 84%, usando el procedimiento descrito en la preparación 5.

EM IQPA m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,91 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,14 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,86 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 8,35 (d, 1H)

Preparación 7: (2-Amino-5-metoxi-fenil)-metanol



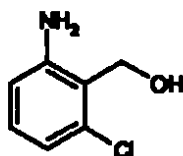
158
159

Se añadió gota a gota ácido 2-amino-5-metoxi-benzoico (2,0 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una solución 1 molar enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (14,4 ml) en tetrahidrofurano y se agitó a 5°C durante 2 horas. Se añadió gota a gota agua (0,5 ml), seguido de una solución acuosa 2 molar de hidróxido sódico (0,5 ml). La emulsión resultante se secó sobre sulfato de magnesio, después se filtró y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (766 mg).

EM IQPA m/z 154 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,70 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,65-6,78 (m, 3H)

Preparación 8: (2-Amino-6-cloro-fenil)-metanol

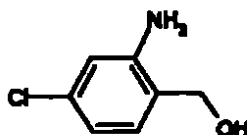


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-6-clorobenzoico, con un rendimiento del 69% en forma de un sólido blanquecino, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7.

EM IQPA m/z 158 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,85 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (t, 1H)

Preparación 9: (2-Amino-4-cloro-fenil)-metanol



20

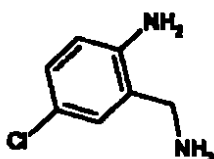
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-4-cloro-

benzoico, con un rendimiento del 48% en forma de un sólido blanquecino, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7.

EM IQPA m/z 170 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4,55 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,70 (d, 1H),
5 7,00 (d, 1H)

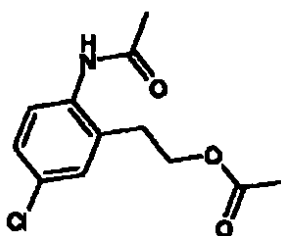
Preparación 10: 2-Aminometil-4-cloro-fenilamina



Se añadió gota a gota 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (9,0 g, 59 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a una solución 1 molar enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (100 ml) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió gota a gota agua (10 ml). La emulsión resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,56 g).

15 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,85 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (m, 2H)

Preparación 11: 2-(2-Acetilamino-5-cloro-fenil)-etiléster del ácido acético



Una solución de cloro en ácido acético glacial (0,98 M, 30 ml) se añadió

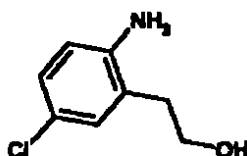
gota a gota a una solución de *N*-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-acetamida (5,0 g, 27,9 mmol) (véase la referencia Biochemistry 1979, 18 (5), 860) en ácido acético glacial (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El ácido acético glacial se retiró a presión reducida. El aceite resultante se trituró con éter dietílico, dando el compuesto del título (3,3 g) en forma de un sólido amarillo pálido después de la filtración.

EM IQPA m/z 256, $[MH]^+$, 278 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,13 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

10

Preparación 12: 2-(2-Amino-5-cloro-fenil)-etanol



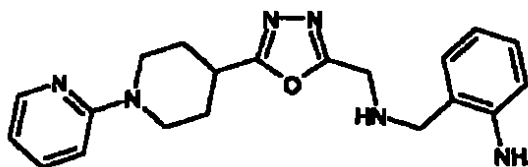
El compuesto de la preparación 11 se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 molar (20 ml) y se calentó a 100°C durante 4 horas. La solución se dejó enfriar, se hizo básica (pH 9) con amoníaco acuoso 0,880 y se repartió con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano como eluyente (5:0,5:95), dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (0,43 g).

20

EM IQPA m/z 172, $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,64 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H).

Preparación 13: 2-([5-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino)-metil-fenilamina

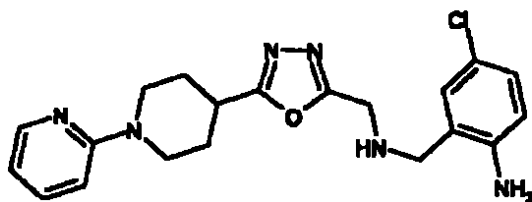


Una solución de 2-aminometil-fenilamina (2,2 g, 17,9 mmol) en
 5 tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una solución del oxadiazol de la
 preparación 5 (2,0 g, 7,18 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se
 calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión
 reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando
 metanol e hidróxido amónico en diclorometano como eluyente (5:0,5:95),
 10 dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (2,6 g).

EM IQPA m/z 365 $[MH]^+$, 387 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,94 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,14 (m, 3H),
 3,88 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 6,60-6,75 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 7,12 (t,
 1H), 7,48 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

15 **Preparación 14: 4-Cloro-2-([5-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino)-metil-fenilamina**



Una solución de la amina de la preparación 10 (6,4 g, 41 mmol) en
 tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una solución del oxadiazol de la

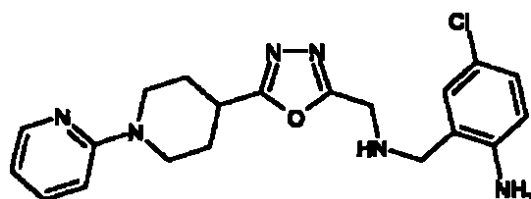
+62
163

preparación 5 (4,56 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (5:95), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,65 g).

EM IQPA m/z 399 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 8,20 (d, 1H)

10 **Preparación 14b: 4-Cloro-2-([5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[13,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino)-metil-fenilamina**



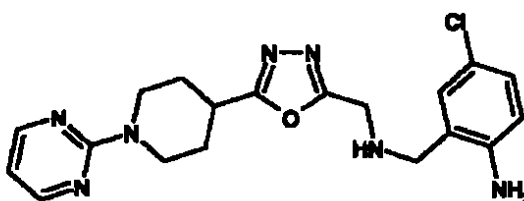
La solución en acetonitrilo/diclorometano del oxadiazol de la preparación 5b se destiló, el residuo se puso en acetonitrilo y después se calentó a reflujo con carbonato ácido sódico (14,9 g, 177 mmol) y la amina de la preparación 10 (39,7 g, 253 mmol) durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se añadió agua (250 ml) y diclorometano (1500 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se destiló y se reemplazó con acetato de etilo. El precipitado resultante se aisló por filtración, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (32,8 g).

EM IQPA m/z 280 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,91 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,14 (m, 3H),

4,65 (s, 2H), 4,86 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 8,35 (d, 1H)

Preparación 15: 4-Cloro-2-([5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino)-metil-fenilamina

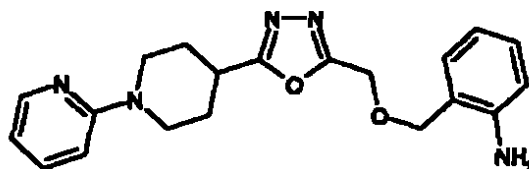


- 5 Una solución de la amina de la preparación 10 (4,12 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una solución del oxadiazol de la preparación 6 (2,95 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,34 g).

EM IQPA m/z 400 $[MH]^+$

- 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,50 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,35 (d, 2H).

Preparación 16: 2-[5-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



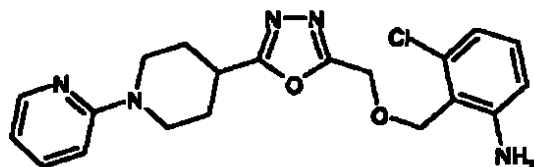
Una solución de (2-amino-fenil)-metanol (996 mg, 8 mmol) en

tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 324 mg, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota una solución del oxadiazol de la preparación 5 (750 mg, 2,69 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la solución se extrajo con agua (25 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en pentano como eluyente (de 2:1 a 100:0), dando el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido blanco.

EM IQPA m/z 366 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,65 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Preparación 17: 3-Cloro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



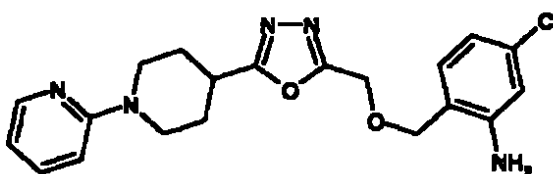
El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 8 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 55%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 400 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H),

3,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Preparación 18: 5-Cloro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina

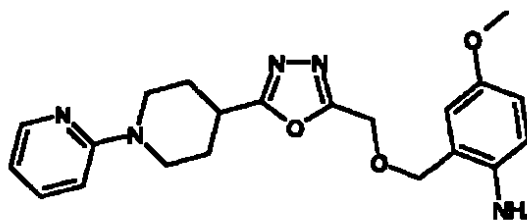


El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 9 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 42%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 400 $[MH]^+$, 422 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,90 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 4,30 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,75 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Preparación 19: 4-Metoxi-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 7 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 53%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

166
167

80

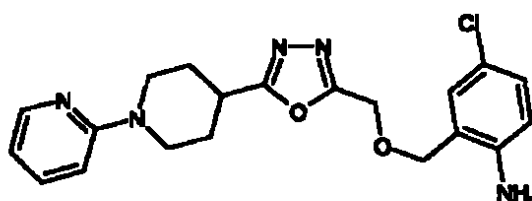
EM IQPA m/z 396 $[MH]^+$, 418 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,70 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Preparación 20: 4-Cloro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-

5

[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-metanol y del oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 61%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

10

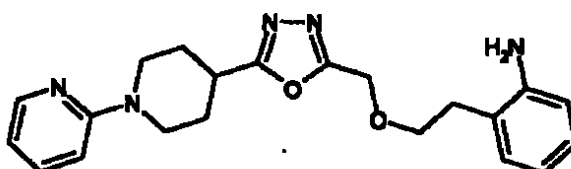
EM IQPA m/z 400 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Preparación 21: 2-[2-[5-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-

15

[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-etil]-fenilamina

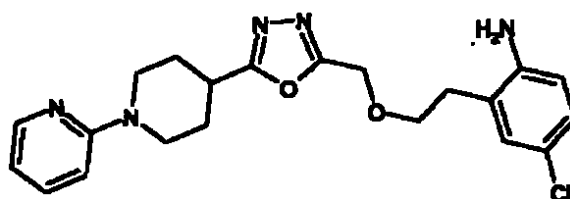


El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-amino-fenil)-etanol y del oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 66%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 380 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,80 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,70 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

5 **Preparación 22: 4-Cloro-2-[2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-etil]-fenilamina**

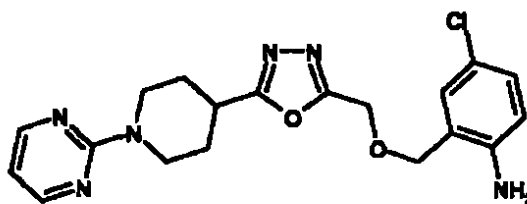


El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 12 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 52%, usando el
10 procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 414 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

15 **Preparación 23: 4-Cloro-2-[5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina**



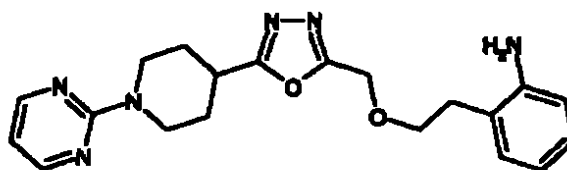
Una solución de (2-amino-5-cloro-fenil)-metanol (850 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con

hielo de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 215 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución del oxadiazol de la preparación 6 (500 mg, 1,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió diclorometano (50 ml) y la solución se extrajo con agua (25 ml). La solución acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando éter dietílico seguido de acetato de etilo como eluyente, dando, después de la trituración con éter dietílico, el compuesto del título (320 mg) en forma de un sólido blanco.

EM IQPA m/z 401 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,92 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 8,37 (d, 2H).

Preparación 24: 2-{2-[5-(1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-etil}-fenilamina



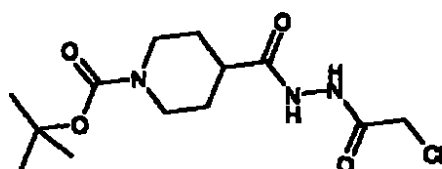
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-amino-fenil)-etanol y el oxadiazol de la preparación 6, con un rendimiento del 54%, usando el procedimiento de la preparación 23.

EM IQPA m/z 381 $[MH]^+$

169
170

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,85 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 8,37 (d, 2H).

5 **Preparación 25: Éster *terc*-butilico del ácido 4-[*N*-(2-cloro-acetil)-hidrazinocarbonil]-piperidina-1-carboxílico**

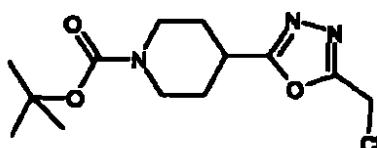


Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 4-hidrazinocarbonil-piperidina-1-carboxílico (véase la referencia WO 9703986 A1 19970206) (25 g, 103 mmol) en diclorometano (300 ml) y se le añadió 4-metilmorfolina (12,5 ml, 113 mmol).
10 La mezcla se enfrió usando un baño de hielo y se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (8,2 ml, 103 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió con una solución acuosa de carbonato ácido sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un
15 sólido blanquecino (29,6 g).

EM IQPA m/z 318 $[\text{M}-\text{H}]^+$

Encontrado: C, 48,01; H, 6,91; N, 12,85; $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ requiere: C, 48,02; H, 7,01; N, 12,92%.

20 **Preparación 26: Éster *terc*-butilico del ácido 4-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico**



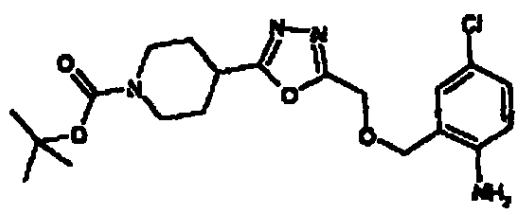
120

171

La hidrazida de la preparación 25 (5,0 g, 15,6 mmol) se suspendió en diclorometano (200 ml) y se le añadió piridina (6,4 ml, 78 mmol) antes de enfriar la mezcla a 10°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (6,6 ml, 39 mmol) durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió con agua (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (2:98), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,95 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,85 (s, 2H).

Preparación 27: Éster *terc*-butilico del ácido 4-[5-(2-amino-5-cloro-benciloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



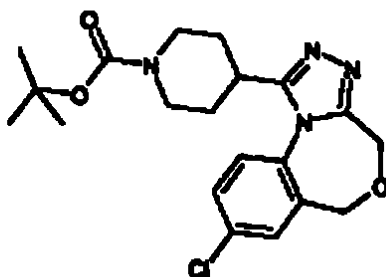
Una solución de (2-amino-5-cloro-fenil)-metanol (1 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de hidruro sódico (al 80% en aceite mineral, 215 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución del oxadiazol de la preparación 26 (1 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución de carbonato ácido sódico (25 ml). La solución acuosa se lavó con diclorometano

(2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente, dando el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido amarillo.

EM IQPA m/z 423 $[MH]^+$, 323 $[M-Boc]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (d, 1H).

10 Preparación 28: Éster *terc*-butilico del ácido 4-(8-cloro-4*H*,6*H*-5-oxa-2,3,10*b*-triazabenzo[*e*]azulen-1-*il*)-piperidina-1-carboxílico



Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (80 mg, 0,46 mmol) a una solución del oxadiazol de la preparación 27 (1,28 g, 3,0 mmol) en xileno y se calentó a 140°C durante 18 horas. El xileno se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución de carbonato ácido sódico (25 ml). La solución acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95), como eluyente, dando el compuesto del título (730 mg) en forma de una espuma

172
173

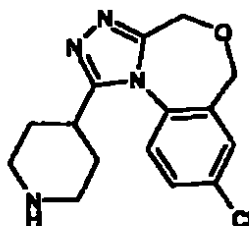
amarilla pálida.

EM IQPA m/z 405 $[MH]^+$, 305 $[M-Boc]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,43 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 1,96 (m, 2H),
2,92 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,36 (d,
5 1H), 7,58 (m, 2H).

Encontrado: C, 57,98; H, 6,17; N, 13,40; $C_{20}H_{25}N_4O_3Cl \cdot 0,5H_2O$ requiere:
C, 58,04; H, 6,33; N, 13,54%.

**Preparación 29: 8-Cloro-1-piperidin-4-il-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-
benzo[e]azuleno**



10

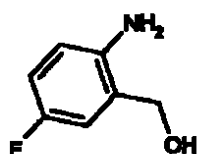
El triazol de la preparación 28 (700 mg, 1,73 mmol) se disolvió en 1,4-
dioxano (6 ml) y se le añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 12 ml). La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El 1,4-
dioxano se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano
15 (100 ml) y una solución de carbonato ácido sódico (25 ml). La solución acuosa
se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se
secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, dando
el compuesto del título (410 mg) en forma de una espuma amarilla pálida.

EM IQPA m/z 305 $[MH]^+$

20 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,83 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,09 (m, 2H),
3,24 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,58 (m, 3H).

173
174

Preparación 30: (2-Amino-5-fluoro-fenil)-metanol

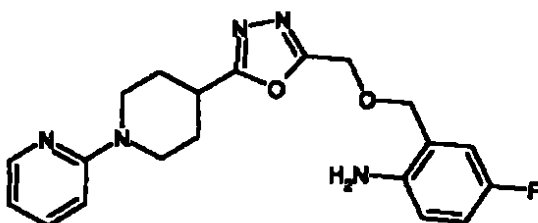


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico, con un rendimiento del 81% en forma de un sólido blanquecino, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7.

EM IQPA m/z 142 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,60 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H).

Preparación 31: 4-Fluoro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



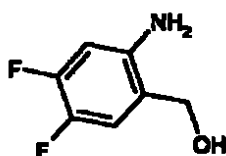
El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 30 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 60%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 384 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,95 (dc, 2H), 2,18 (d, 2H), 3,06-3,21 (m, 3H), 4,33 (td, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,58-6,67 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

174
175

Preparación 32: (2-Amino-4,5-difluoro-fenil)-metanol

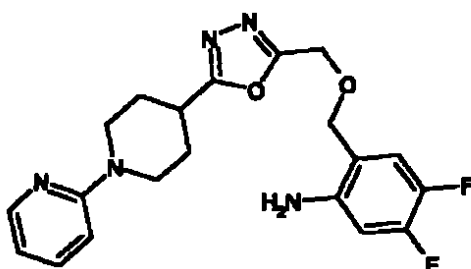


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-4,5-difluoro-benzoico, con un rendimiento del 86% en forma de un sólido amarillo, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7.

EM IQPA m/z 142 $[M+H-H_2O]^+$, 160 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,10 (s a, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H).

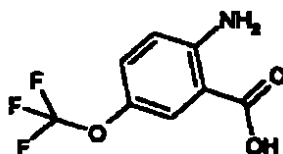
Preparación 33: 4,5-Difluoro-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina



El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 32 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 50%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 402 $[M+H]^+$

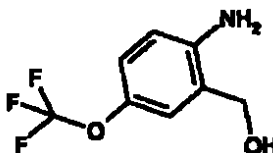
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,94 (dc, 2H), 2,09 (d a, 1H), 3,09 (t a, 2H), 3,18 (m, 1H), 4,20 (s a, 2H), 4,33 (td, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

Preparación 34: Ácido 2-amino-5-trifluorometoxi-benzoico

Se disolvió 5-trifluorometoxi-1*H*-indol-2,3-diona (3,48 g, 15,0 mmol) en hidróxido sódico acuoso 2 N (90 ml) y se enfrió a 17°C antes de añadir gota a gota una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (2,75 ml, 27 mmol) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de ácido clorhídrico concentrado (7 ml). El precipitado pardo resultante se retiró por filtración y se secó al vacío a 50°C durante 66 horas, dando el compuesto del título (1,83 g) en forma de un sólido pardo.

10 EM IQPA m/z 220 [M-H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 6,80 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H)

Preparación 35: (2-Amino-5-trifluorometoxi-fenil)-metanol

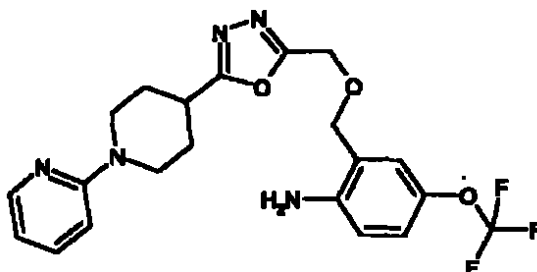
El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 34, con un rendimiento del 62% en forma de un sólido blanco, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 7.

EM IQPA m/z 206 [M-H]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H)

177

Preparación 36: 2-[5-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-4-trifluorometoxi-fenilamina

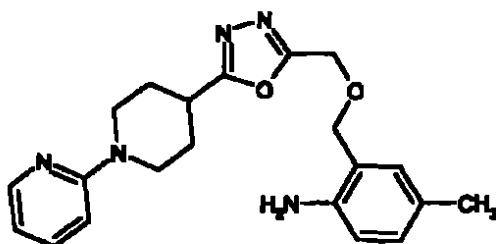


El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la preparación 35 y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 28%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 450 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,94 (dc, 2H), 2,16 (d a, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,37 (d a, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,60-6,66 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,95-7,07 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 8,19 (d, 1H)

Preparación 37: 4-Metil-2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoximetil]-fenilamina

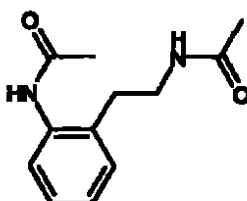


El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-fenil)-metanol (véase Arch. Pharm. (1929), 583) y el oxadiazol de la preparación 5, con un rendimiento del 38%, usando el procedimiento descrito en la preparación 16.

EM IQPA m/z 380 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,92 (dc, 2H), 2,16 (d a, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,37 (d a, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,64 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 8,09 (d, 1H).

5 **Preparación 38: *N*-[2-(2-Acetilamino-etil)-fenil]-acetamida**

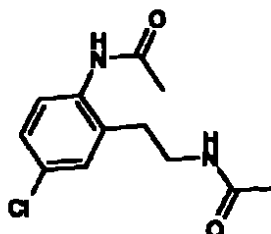


Una solución de anhídrido acético (9,6 ml, 101 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-(2-amino-etil)-fenilamina (véase JACS 99, (1977), 5716) (8,0 g, 46 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) en diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de repartirse con agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, dando el compuesto del título (4,1 g) en forma de un sólido blanquecino.

EM IQPA m/z 221 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 6,19 (s a, 1H), 7,03 (t a, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,88 (s a, 1H)

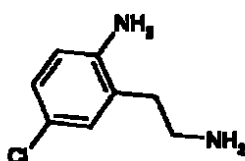
Encontrado C, 65,18%, H, 7,27%, N, 12,70%; $C_{12}H_{16}N_2O_2$ requiere C, 65,43%, H, 7,32%, N, 12,72%

Preparación 39: N-[2-(2-Acetilamino-etil)-4-cloro-fenil]-acetamida

Una solución de cloro en ácido acético glacial (1,22 M, 29 ml) se añadió gota a gota a una solución de la acetamida de la preparación 38 (7,78 g, 35 mmol) en ácido acético glacial (70 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El ácido acético glacial se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con una mezcla de acetato de etilo y propan-2-ol (7:3, 20 ml), dando el compuesto del título (4,83 g) en forma de un sólido amarillo pálido tras la filtración.

10 EM IEP m/z 277 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 6,28 (s a, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,09 (s a, 1H)

Preparación 40: Diclóridrato de 2-(2-amino-etil)-4-cloro-fenilamina

15

El compuesto de la preparación 39 (4,83 g, 19 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 molar (50 ml) y se calentó a 100°C durante 18 horas. La evaporación a presión reducida dio un sólido rojo que se trituró con propan-2-ol (15 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido

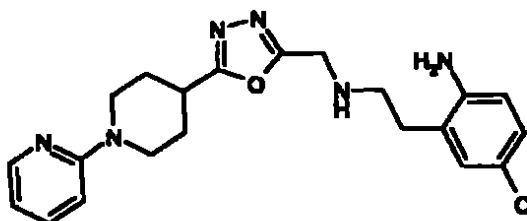
(3,5 g) tras la filtración.

EM IEP m/z 171 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,00 (t, 2H), 3,12 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,15 (s a, 3H)

5 Encontrado C, 39,29%, H, 5,45%, N, 11,46%; $C_8H_{11}N_2 \cdot 2HCl$ requiere C, 39,45%, H, 5,38%, N, 11,50%

Preparación 41: 4-Cloro-2-(2-[[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino}-etil)-fenilamina



10 Una solución de la amina de la preparación 40 (3,5 g, 14,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a una solución del oxadiazol de la preparación 5 (4,0 g, 14,4 mmol) y trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por

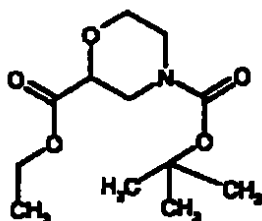
15 cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente seguido de metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95), dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (1,35 g).

EM IQPA m/z 413 $[M+H]^+$

20 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,92 (dc, 2H), 2,15 (dd a, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,07 (dt, 2H), 3,14 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,31 (td a, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 8,19 (d, 1H)

180
181

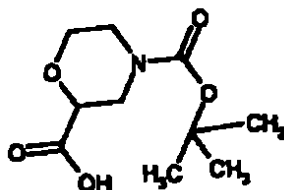
Preparación 42: 2-etiléster, 4-*terc*-butiléster del ácido morfolino-2,4-dicarboxílico



Una mezcla de éster etílico del ácido 4-fenilmetil-2-morfolinocarboxílico
 5 (J. Med. Chem. 1993, 36 (6), 683-9), (8,4 g, 32,4 mmol), dicarbonato de di-*terc*-
 butilo (8,47 g, 38,9 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (12,37 ml, 110 mmol) y
 paladio al 10% sobre carbono (900 mg) en etanol (330 ml) se calentó a 88°C
 durante 22 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida,
 así que la reacción se enfrió y se le añadieron más 1-metil-1,4-ciclohexadieno
 10 (2,37 ml, 21 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (900 mg) y la mezcla de
 reacción se calentó durante 12 horas más a 88°C. La mezcla enfriada se filtró a
 través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite pardo
 residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un
 gradiente de elución de diclorometano:metanol (de 100:0 a 95:5), dando el
 15 compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 5,97 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,10 (m, 2H),
 3,50-3,70 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,25 (c, 2H).

Preparación 43: 4-*terc*-Butiléster del ácido morfolino-2,4-dicarboxílico

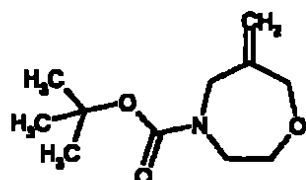


101
182

Se añadió hidróxido de litio (28 ml, 1 M en agua, 28 mmol) a una solución del éster de la preparación 42 (2,85 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con diclorometano (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 2,36 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 3,03-3,11 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H).

10 **Preparación 44: Éster *terc*-butílico del ácido 6-metileno-[1,4]oxazepano-4-carboxílico**



Se añadió en porciones hidruro sódico (992,6 mg, al 60% en aceite mineral, 24,8 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (2 g, 12,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) a -2°C , con el fin de mantener la temperatura por debajo de 5°C . Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se enfrió a -5°C y se le añadió gota a gota una solución de 3-cloro-2-clorometil-1-propeno (1,44 ml, 12,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) con el fin de mantener la temperatura por debajo de 3°C . Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se

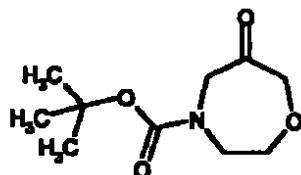
182
183

secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (10:90), dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 713 mg.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 3,51 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 4,00–4,20 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 5,04 (s, 1H).

IQPA m/z 236 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 45: Éster *terc*-butilico del ácido 6-oxo-[1,4]oxazepano-4-carboxílico

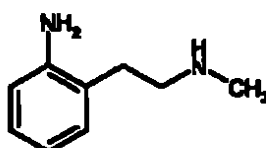


10

Se añadieron peryodato sódico (1,0 g, 4,69 mmol) seguido de tetróxido de osmio (0,15 ml, solución al 2,5% en peso en *terc*-butanol, 0,014 mmol) a una suspensión del alqueno de la preparación 44 (500 mg, 2,34 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente
15 durante 48 horas. La reacción se diluyó con agua (50 ml), se le añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite pardo, 567 mg.

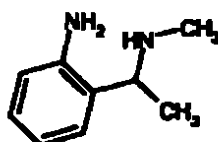
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 3,68 (m, 2H), 3,91 (m a, 2H), 4,06 (m a, 2H), 4,11 (s, 2H).

IQPA m/z 233 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Preparación 46: 2-(2-Metilamino-etil)-fenilamina

Una mezcla de *N*-metil-*N*-(2-(2-nitrofenil)etil)amina (documento WO 9803473, pág 100) (3 g, 16,65 mmol) y níquel Raney® (500 mg) en etanol (50 ml) se hidrogenó a 413,685 kPa (60 psi) y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite.

EM IQPA m/z 152 [MH]⁺

Preparación 47: 2-(1-Metilamino-etil)-fenilamina

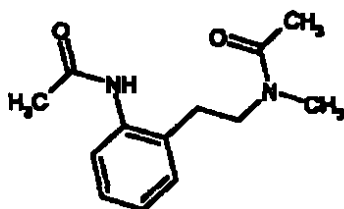
10

Se añadió ácido acético (10 gotas) a una solución de metilamina (10 g) en diclorometano (150 ml) enfriado a 5°C, seguido de *o*-aminoacetofenona (3,5 g, 25,9 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,5 g, 38,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con agua, las fases se separaron y la solución orgánica se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,77-5,08 (s a, 1H), 6,56-6,78 (m, 2H), 7,02 (m, 2H).

184
185

Preparación 48: N-[2-[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-fenil]-acetamida

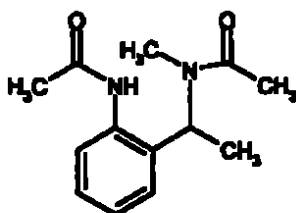


Se añadieron 4-metilmorfolina (4,45 g, 44 mmol) y anhídrido acético (4,49 g, 44 mmol) a una solución enfriada con hielo de la amina de la
5 preparación 46 (2,2 g, 14,67 mmol) en diclorometano (50 ml). Después, se añadió 4-pirrolidinopiridina (100 mg, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (2 x), una solución de carbonato sódico (2 x) y salmuera (2 x). Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión
10 reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,16 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,22 (s, 1H).

IQPA m/z 235 $[\text{MH}]^+$

15 **Preparación 49: N-[2-[1-(Acetil-metil-amino)-etil]-fenil]-acetamida**



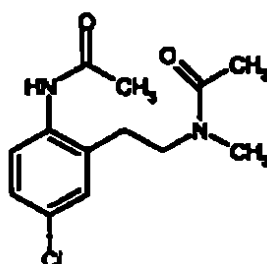
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite, a partir de la amina de la preparación 47 y anhídrido acético, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 48, con la excepción de que no se añadió

4-pirrolidinopiridina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 6,02 (c, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 9,40 (s a, 1H).

5 EM IQPA m/z 257 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 50: *N*-{2-[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-4-cloro-fenil}-acetamida



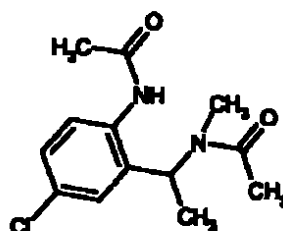
Se burbujeó cloro (7,3 g) en ácido acético (102 g). Una porción de esta solución (15 g) se añadió a una solución enfriada con hielo del compuesto de la preparación 48 (3,3 g, 14,1 mmol) en ácido acético (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con solución saturada de carbonato sódico y salmuera. Después, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 2,7 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

EM IQPA m/z 291 $[\text{MNa}]^+$

186

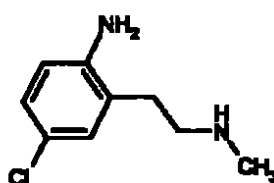
187

Preparación 51: *N*-(2-[1-(Acetil-metil-amino)-etil]-4-cloro-fenil)-acetamida

Se burbujeó cloro (1,88 g) en una solución del compuesto de la preparación 49 (6,4 g, 26,6 mmol) en ácido acético (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Después, la solución se lavó con una solución de bicarbonato sódico y salmuera, antes de secarse sobre sulfato de magnesio y evaporarse a presión reducida. El producto se recrystalizó en isopropiléter y metanol, dando el compuesto del título, 3,5 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 6,00 (c, 1H), 7,24 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

EM IQPA m/z 291 $[\text{MH}]^+$

Preparación 52: 4-Cloro-2-(2-metilamino-etil)-fenilamina

15

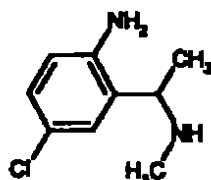
Una solución del compuesto de la preparación 50 (2,6 g, 9,68 mmol) en ácido clorhídrico 2 N (100 ml) se agitó a 80°C durante 1 hora y 72 horas más a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadió más ácido clorhídrico 12 N (50 ml) y la reacción se

~~187~~
188

agitó a 90°C durante 3 horas más. La mezcla enfriada se basificó usando amoníaco 0,88 acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de formaldehído (3 x) y salmuera (2 x), antes de secarse sobre sulfato de magnesio y
5 evaporarse a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite, 1,29 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,99 (m, 2H).

Preparación 53: 4-Cloro-2-(1-metilamino-etil)-fenilamina



10

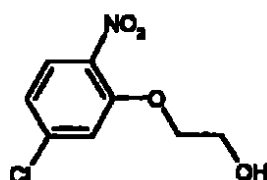
Una solución del compuesto de la preparación 49 (3,40 g, 12,65 mmol) en ácido clorhídrico 12 N (150 ml) se agitó a 100°C durante 24 horas. La solución enfriada se trató cuidadosamente con una solución acuosa de amoníaco 0,88 y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos
15 combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite, 2,24 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,76 (c, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,99 (m, 2H).

EM IQPA m/z 185 $[\text{MH}]^+$

188
189

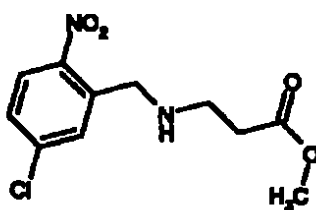
Preparación 54: 2-(5-Cloro-2-nitrofenoxi)-etanol



Se añadió hidruro sódico (125 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 3,13 mmol) a una mezcla de 4-cloro-2-fluoronitrobenceno (500 mg, 2,85 mmol) y etilenglicol (0,18 ml, 3,13 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadió más hidruro sódico (114 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 2,85 mmol) y etilenglicol (0,82 ml, 14,25 mmol) y la reacción se agitó a 110°C durante 18 horas más. La mezcla enfriada se repartió entre agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (50:50) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, 290 mg.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,00 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Preparación 55: Éster metílico del ácido 3-[(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-propiónico

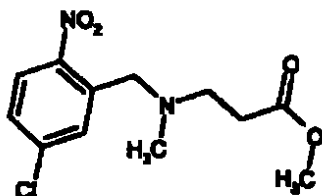


Una mezcla de polvo de tamices moleculares de 4 Å (16,9 g) e hidróxido de litio monohidrato (1,80 g, 43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato del éster metílico de β-alanina (5,0 g, 35,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos más. Se añadió 2-(bromometil)-4-cloro-1-nitrobenceno (*J. Het. Chem.* 1972; 9 (1), 119-22) (8,98 g, 35,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml), después se lavó con salmuera (3 x 150 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (2 x 75 ml). Los extractos ácidos combinados se basificaron usando carbonato sódico y después se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título, 1,29 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,56 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

EM IQPA *m/z* 272 [M-H]⁺

Preparación 56: Éster metílico del ácido 3-[(5-cloro-2-nitro-bencil)-metil-amino]-propiónico



Se añadieron formaldehído (solución acuosa al 37%, 1,2 g, 26 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (7,7 g, 36,4 mmol) y ácido fórmico (acuoso al 30%, 3,1 g, 104 mmol) a una solución de la amina de la preparación

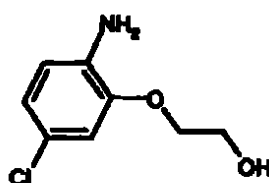
190
191

55 (7,1 g, 26 mmol) en diclorometano (70 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con hidróxido sódico 1 N y salmuera. La solución se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (del 100:0 al 95:5), dando el compuesto del título, 6 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (d, 1H).

10

Preparación 57: 2-(2-Amino-5-cloro-fenoxi)-etanol



Una mezcla del compuesto de la preparación 56 (280 mg, 1,29 mmol) y óxido de platino (80 mg) en etanol (25 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a 413,685 kPa (60 psi) durante 5 horas. La mezcla se filtró, lavando a través de más etanol, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 195 mg.

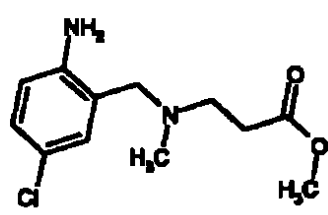
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,98 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (m, 2H).

20

EM IQPA m/z 188 $[\text{MH}]^+$

191
192

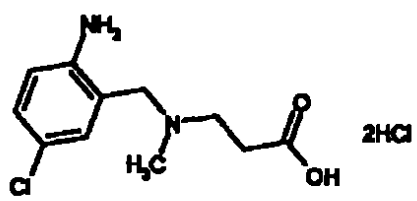
Preparación 58: Éster metílico del ácido 3-[(2-amino-5-cloro-bencil)-metil-amino]-propiónico



Una mezcla del compuesto de la preparación 58 (6,01 g, 22,0 mmol) y
 5 óxido de platino (500 mg) en etanol (100 ml) se hidrogenó a 413,685 kPa (60
 psi) y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de
 Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó
 por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1), produciendo el compuesto del
 10 título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,44
 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,62 (s a, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H).

Preparación 59: Diclórhidrato del ácido 3-[(2-amino-5-cloro-bencil)-metil-amino]-propiónico



15

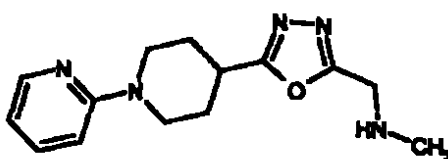
Una mezcla del éster de la preparación 58 (1,1 g, 4,3 mmol) en
 tetrahidrofurano (10 ml), agua (1,4 ml) y ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 10
 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de 8 horas más a
 90°C. La solución enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se

destiló azeotrópicamente con acetato de etilo y tolueno, produciendo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_3): δ 2,62 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,39 (s, 1H).

5 EM IQPA m/z 243 $[\text{MH}]^+$

Preparación 60: Metil-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amina

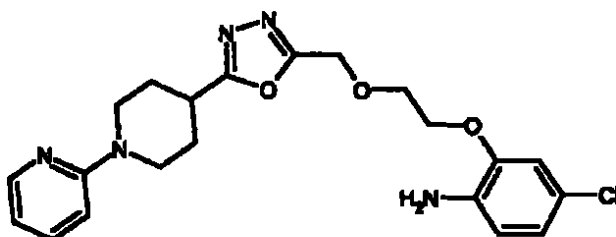


Se añadió metilamina (2,23 ml, solución al 33% en etanol, 17,9 mmol) a una solución del cloruro de la preparación 5 (1 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más metilamina (10 ml, solución al 33% en etanol) y la reacción se agitó durante 72 horas más. La reacción se evaporó a presión reducida, el sólido se trituró con acetato de etilo y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,98 (m, 2H), 2,17 (d a, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,58 (d a, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H).

20 IQPA m/z 274 $[\text{MH}]^+$

Preparación 61: 4-Cloro-2-{2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-etoxi}-fenilamina



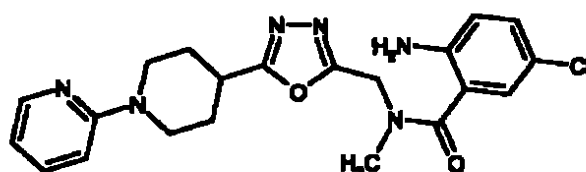
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 45 mg, 1,1 mmol) a una solución enfriada con hielo del alcohol de la preparación 57 (190 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del cloruro de la preparación 5 (310 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (1 ml) y después la mezcla se repartió entre diclorometano y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:metanol (del 96:4 al 95:5), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido, 280 mg.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,99 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,18 (m, 3H), 2,96 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,60-6,80 (m, 5H), 7,55 (m, 1H), 8,20 (m, 1H).

20 EM IQPA m/z 452 $[\text{MNa}]^+$

174
195

Preparación 62: 2-Amino-5-cloro-N-metil-N-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-benzamida

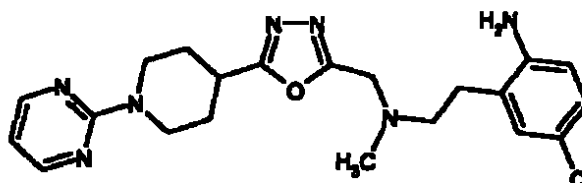


Se añadieron ácido 5-cloroantranílico (314 mg, 1,83 mmol), clorhidrato
5 de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (350 mg, 1,83 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,4 ml, 3,64 mmol) a una solución de la amina de la preparación 60 (500 mg, 1,83 mmol) en diclorometano (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (2 x 25 ml) y los extractos de diclorometano combinados se evaporaron a presión reducida. Los productos brutos combinados se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente y el
10 producto se destiló azeotrópicamente con diclorometano y éter, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 278 mg.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (m, 2H), 2,16 (d, 2H), 3,02-3,22 (m, 6H), 4,32 (d, 2H), 4,85 (s a, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

20 EM IQPA m/z 427 $[\text{MH}]^+$

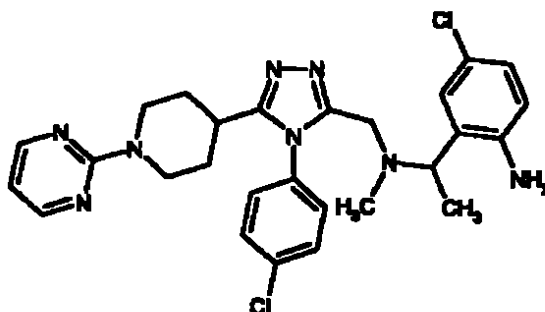
Preparación 63: 4-Cloro-2-(2-{metil-[5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino}-etil)-fenilamina



Una mezcla de la amina de la preparación 52 (1,1 g, 5,96 mmol), el
 5 cloruro de la preparación 6 (1,51 g, 5,42 mmol), *N*-metilmorfolina (0,60 g, 5,98
 mmol) y yoduro sódico (400 mg, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se
 agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el
 residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua (3 x) y
 salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión
 10 reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 1,77 g.

EM IQPA m/z 428 $[MH]^+$

Preparación 64: 4-Cloro-2-(1-[[4-(4-cloro-fenil)-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metil-amino]-etil)-fenilamina



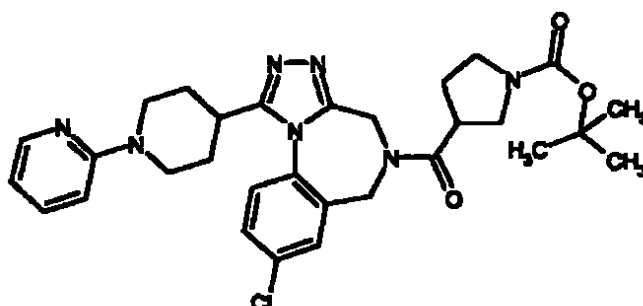
15 Una mezcla del cloruro de la preparación 6 (1,37 g, 4,92 mmol), la amina
 de la preparación 53 (1,0 g, 5,41 mmol) y carbonato potásico (0,75 g, 5,41
 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18

horas. Se añadió yoduro sódico (40 mg, 2,67 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas más. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (99:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite, 1,30 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (d, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 4,74 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 8,32 (s, 2H).

EM.IQPA m/z 428 $[\text{MH}]^+$

Preparación 65: Éster *tert*-butilico del ácido 3-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carbonil]-pirrolidina-1-carboxílico



15

Se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (426 mg, 3,16 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (658 mg, 3,42 mmol), trietilamina (0,91 ml, 6,58 mmol) y 1,3-pirrolidinadicarboxilato de 1-*tert*-butilo (J. Med. Chem. 44; 1; 2001; 94-1004) (900 mg, 3,95 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 4 (1 g, 2,63 mmoles) en diclorometano (20 ml) y la reacción

20

se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadieron más hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (355 mg, 2,63 mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (506 mg, 2,63 mmol) y 1,3-pirrolidinadicarboxilato de 1-*tert*-butilo (600 mg, 2,63 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla se repartió entre una solución 2 N de hidróxido sódico y diclorometano y las fases se separaron. La solución orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina, 690 mg.

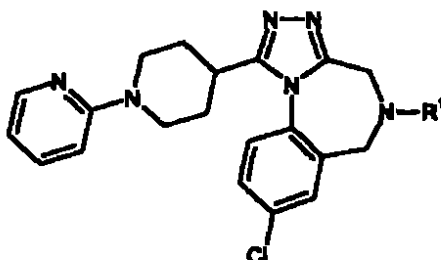
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H), 1,68-2,30 (m, 6H), 2,81-3,18 (m, 3H), 3,20-3,81 (m, 5H), 3,83-5,36 (m, 6H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,38-7,62 (m, 4H), 8,18 (m, 1H).

EM IQPA m/z 578 $[\text{MH}]^+$

15

Preparaciones 66 a 72:

Las siguientes preparaciones de fórmula general:

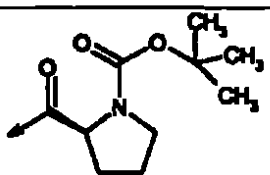
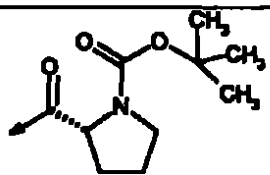


se prepararon a partir de la amina del ejemplo 4 y del ácido apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 65.

Prep. N°	R ¹	Rendimiento (%)/Forma	Datos

198

199

66		42	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,06-1,58 (m, 11H), 1,78-2,40 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 3H), 3,40-3,77 (m, 3H), 4,19-4,62 (m, 4H), 5,02-5,60 (m, 2H), 6,58-6,72 (m, 2H), 7,37-7,66 (m, 4H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 577 [M-H] ⁺
67		79 sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,06-1,58 (m, 11H), 1,78-2,40 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 3H), 3,40-3,77 (m, 3H), 4,19-4,62 (m, 4H), 5,02-5,60 (m, 2H), 6,58-6,72 (m, 2H), 7,37-7,66 (m, 4H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 577 [M-H] ⁺

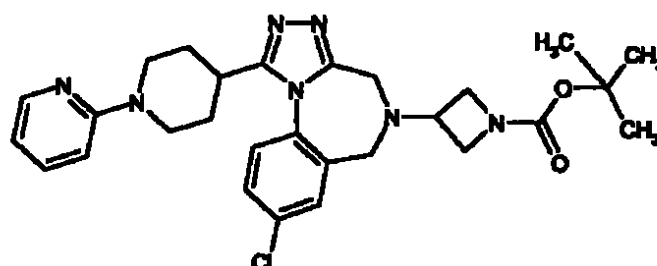
199
200

68		85	EM IQPA m/z 591 [M-H] ⁻
69		58 espuma blanca	EM IQPA m/z 592 [MH] ⁺
70		58 espuma blanca	EM IQPA m/z 592 [MH] ⁺
71		55 espuma blanquecina	EM IQPA m/z 594 [MH] ⁺
72		69	EM IQPA m/z 616 [MNa] ⁺

a) Se usó ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolino-3-carboxílico (documento WO 03035077, ejemplo 6, etapa 1, pág 88) como ácido de partida.

200
201

Preparación 73: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-azetidina-1-carboxílico



5 Se añadieron éster *terc*-butílico del ácido 3-oxo-azetidina-1-carboxílico (documento JP 2002/255832, pág 6) (562 mg, 3,16 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,12 g, 5,26 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 4 (1 g, 2,63 mmol) en diclorometano (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se repartió entre hidróxido

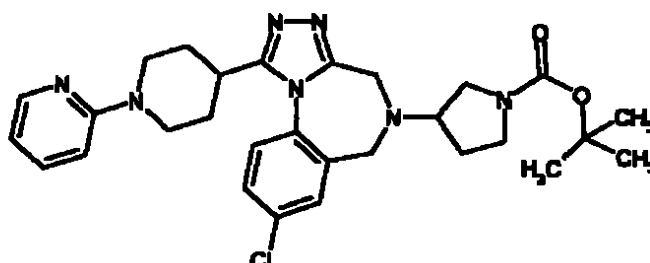
10 sódico 2 N y diclorometano, las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El aceite amarillo residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H), 1,60-2,46 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 3H), 3,99-4,60 (m, 6H), 6,60 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 8,18 (m, 1H).

EM IQPA m/z 558 $[\text{MNa}]^+$

207
202

Preparación 74: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[*e*]azulen-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico



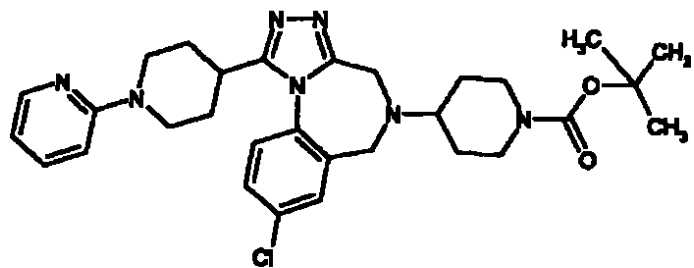
5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 53% a partir de la amina del ejemplo 4 y éster *terc*-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 73, con la excepción de que también se añadió ácido acético (3 gotas) a la reacción.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,75-2,55 (m, 5H), 2,80-3,90 (m, 11H), 4,20-4,55 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41-7,57 (m, 3H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA m/z 572 $[\text{MNa}]^+$

202
203

Preparación 75: Éster *terc*-butilico del ácido 4-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-*il*)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[*e*]azulen-5-*il*]-piperidina-1-carboxílico



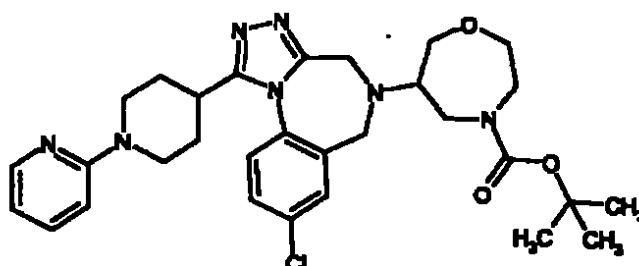
5 Se añadieron 4-oxo-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo (628 mg, 3,16 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,12 g, 5,26 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 4 (1 g, 2,63 mmol) en diclorometano (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadieron más 4-oxo-

10 piperidinacarboxilato de *terc*-butilo (628 mg, 3,16 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,12 g, 5,26 mmol) y la reacción se agitó durante 5 horas más. La mezcla se repartió entre hidróxido sódico 2 N (100 ml) y diclorometano (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida, produciendo

15 el compuesto del título en forma de una goma incolora.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 1,72-2,20 (m, 8H), 2,40 (m, 2H), 2,61-2,78 (m, 1H), 2,92-3,20 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,04-4,19 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-56 (m, 3H), 8,18 (m, 1H).

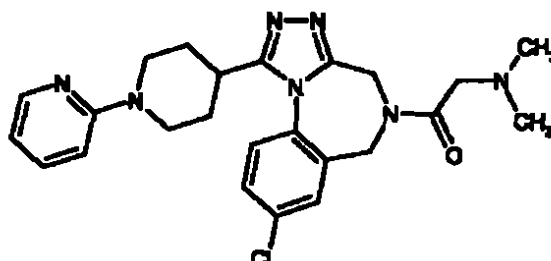
Preparación 76: Éster *tert*-butílico del ácido 6-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2]bipiridinil-4-il)-4*H*,6*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[*e*]azulen-5-il]-[1,4]oxazepano-4-carboxílico



- 5 Una solución de la cetona de la preparación 45 (286 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (5 ml) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (281,5 mg, 1,33 mmol) se añadió a una suspensión de la amina del ejemplo 4 (500 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida,
- 10 así que se añadió más cetona (250 mg, 1,16 mmol) y la reacción se agitó durante 70 horas más. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El aceite pardo residual
- 15 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título, 189 mg.

EM IQPA m/z 580 $[MH]^+$

Preparación 77: 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona



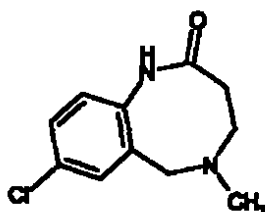
Se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (107 mg, 0,79 mmol),
5 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (184 mg, 0,86 mmol),
triethylamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y *N,N*-dimetilglicina (71,2 mg, 0,69 mmol) a
una suspensión de la amina del ejemplo 4 (250 mg, 0,66 mmol) en
diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18
horas. La reacción se repartió entre una solución 2 N de hidróxido sódico (10
10 ml) y diclorometano (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo
con más diclorometano (10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se
lavarón con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se
evaporaron a presión reducida. La goma residual se purificó por cromatografía
en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88
15 (95:5:0,5), dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 220
mg.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,58-1,88 (m, 4H), 2,20-2,40 (2 x s, 6H),
2,60-4,60 (m, 9H), 5,28-5,60 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H),
7,46 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,18 (m, 1H).

20 EM IQPA m/z 466 $[\text{MH}]^+$

255
206

Preparación 78: 8-Cloro-5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocin-2-ona



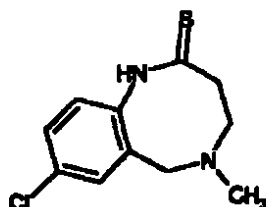
Una mezcla del compuesto de la preparación 59 (1,35 g, 4,3 mmol), *N*-metilmorfolina (2,2 ml, 19,3 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,3 g, 6 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se lavó con una solución 1 M de hidróxido sódico (3 x), agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó produciendo el compuesto del título. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (del 100:0 al 95:5), produciendo más compuesto del título, 550 mg en forma de un sólido blanco (en total).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H).

EM IQPA *m/z* 225 [MH]⁺

206
207

Preparación 79: 8-Cloro-5-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-2-tiona

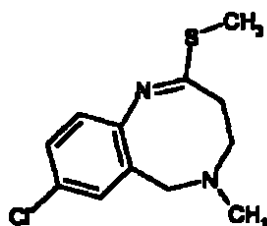


Se añadió carbonato sódico (254 mg, 2,4 mmol) a una solución de
5 pentasulfuro de fósforo (1,07 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml) a 5°C. La solución se enfrió a 3°C y se le añadió el compuesto de la preparación 78 (540 mg, 2,4 mmol). Se añadió gota a gota agua (83 µl, 4,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con amoníaco 0,88 y se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos
10 orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (del 100:0:0 al 90:10:1), produciendo el compuesto del título (0,23 g).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

EM IQPA m/z 241 $[\text{MH}]^+$

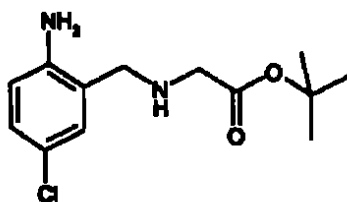
Preparación 80: 8-Cloro-5-metil-2-metilsulfanil-3,4,5,6-tetrahidro-benzo[b][1,5]diazocina



Se añadió gota a gota *tert*-butoxido potásico (0,55 ml, 1 M en
5 tetrahidrofurano, 0,55 mmoles) a una solución del compuesto de la preparación
79 (131 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y después la solución se
agitó durante 30 minutos. Se añadió *p*-toluenosulfonato de metilo (102,4 mg,
0,55 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La
mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre
10 diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con
salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión
reducida, dando el compuesto del título (152 mg).

EM IQPA m/z 255 $[MH]^+$

**Preparación 81: Éster *tert*-butilico del ácido (2-amino-5-cloro-bencilamino)-
15 acético**



Se añadió éster *tert*-butilico del ácido cloro-acético (500 mg, 3,34 mmol)
a una solución de la amina de la preparación 10 (1,04 g, 6,65 mmol) en THF

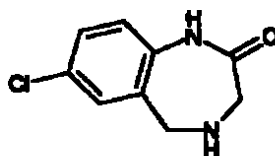
208
209

(20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo gomoso resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo para eluir, dando el compuesto del título (726 mg) en forma de un sólido blanco cristalino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (s, 9H), 3,28 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,02 (s, 1H).

EM IQPA m/z 271 $[\text{MH}]^+$, 293 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 82: 7-Cloro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona

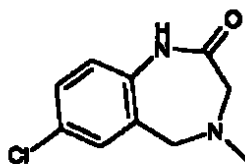


10

A una solución desgasificada del éster de la preparación 81 (49,2 g, 181,7 mmol) en THF (500 ml) se le añadió *tert*-butoxido potásico (20,38 g, 181,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó una segunda adición de *tert*-butoxido potásico (2,04 g, 18,2 mmol) y la agitación se continuó durante 15 minutos antes de que se añadiese una solución saturada de cloruro amónico (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 dm^3). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida, dando un sólido amarillo que se trituró dos veces con pentano (150 ml) y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino cristalino (31,1 g).

20

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,54 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,27 (s, 1H).

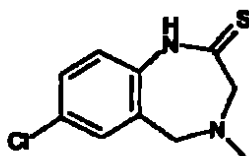
Preparación 83: 7-Cloro-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona

Se añadió formaldehído (acuoso al 37% p/v, 5 ml, 60 mmol) a una suspensión de la amina de la preparación 82 (8,4 g, 42,7 mmol) en diclorometano (140 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro sódico (14 g, 64,1 mmol) y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml) y diclorometano (200 ml). La fase orgánica se extrajo una segunda vez con ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml) antes de que se desechase. Las fases ácidas combinadas se hicieron básicas con 2 N provocando la precipitación de un sólido amarillo pálido, que se retiró por filtración. El filtrado se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 100 ml) y se añadió a una solución de la torta de filtro sólida amarilla pálida que se había disuelto en diclorometano (500 ml). Las fases de diclorometano combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, dando un sólido amarillo. La tritución con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (7,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,54 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,58 (s, 1H).

EM IQPA m/z 211 $[\text{MH}]^+$, 233 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 84: 7-Cloro-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-tiona

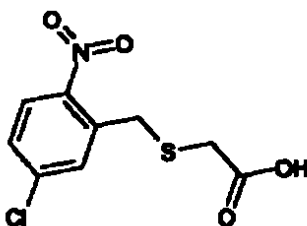


Se añadió carbonato sódico (1,06 g, 10 mmol) a una suspensión de
5 pentasulfuro de fósforo (4,45 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 5°C. La
solución se enfrió a 3°C y se le añadió el compuesto de la preparación 83 (2,11
g, 10 mmol). Se añadió gota a gota agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó
a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con amoníaco
0,88 (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos
10 orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de
magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo como
eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo
(2,11 g).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,62 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,67 (s, 2H),
7,00 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 10,1 (s, 1H).

EM IQPA m/z 227 $[\text{MH}]^+$

Preparación 85: Ácido (5-cloro-2-nitro-bencilsulfanil)-acético

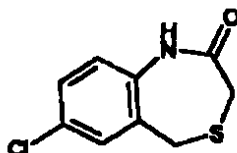


Se disolvió ácido mercapto-acético (1,39 ml, 20 mmol) en una solución acuosa 3,3 molar de hidróxido sódico (12 ml, 40 mmol) y se enfrió en un baño de hielo antes de que se añadiese lentamente una solución en acetona (50 ml) de 2-bromometil-4-cloro-1-nitro-benceno (T. J. McCord y col., J. Het. Chem. 5 1972, 119-122) (5 g, 20 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente antes de que se diluyese con agua (50 ml) y se extrajese con diclorometano (25 ml). La fase acuosa se hizo ácida con ácido acético y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se 10 evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina (3,65 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,15 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,85 (s a, 1H).

EM IQPA *m/z* 260 [MH]⁺

15 **Preparación 86: 2-Cloro-5,9-dihidro-8-tia-5-aza-benzociclohepten-6-ona**



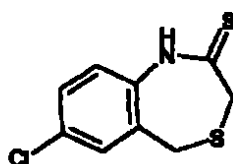
A una solución del compuesto nitro de la preparación 85 (2,59 g, 9,9 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió óxido de platino (1 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente, a una presión de 275,790 kPa (40 psi) 20 durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar antes de filtrarse a través de un lecho de Arbocel®. El filtrado se evaporó y el residuo se suspendió en xileno (50 ml) antes de calentarse a 150°C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando

diclorometano para eluir, seguido de acetato de etilo, produciendo un sólido de color ante que se trituró con éter dietílico, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (850 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,05 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,00 (d, 1H),
5 7,30 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

EM IQPA m/z 212 $[\text{MH}]^+$

Preparación 87: 2-Cloro-5,9-dihidro-8-tia-5-aza-benzociclohepteno-6-tiona



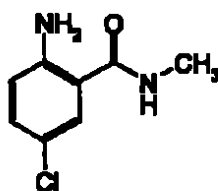
Se añadió carbonato sódico (394 mg, 3,7 mmol) a una suspensión de
10 pentasulfuro de fósforo (1,65 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 5°C. La
solución se enfrió a 3°C y se le añadió el compuesto de la preparación 86 (750
mg, 3,5 mmol). Se añadió gota a gota agua (4 gotas) y la mezcla resultante se
agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se
diluyó con amoníaco 0,880 (75 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 35 ml).
15 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron
sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, produciendo el
compuesto del título en forma de un sólido blanco (603 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,55 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H),
7,35 (m, 2H), 9,20 (s a, 1H).

20 EM IQPA m/z 230 $[\text{MH}]^+$

213
214

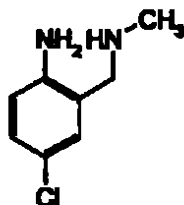
Preparación 88: 2-Amino-5-cloro-N-metilbenzamida



A una solución de anhídrido 5-cloroisatoico (10,0 g, 51 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una
5 solución acuosa al 40% p/p de metilamina (19,80 g, 255 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida, produciendo un sólido blanco que se
10 recristalizó en tolueno (60 ml), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,15 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,86 (s, 3H), 6,71-6,73 (d, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,41 (s, 1H).

Preparación 89: (2-Amino-5-clorobencil)metilamina



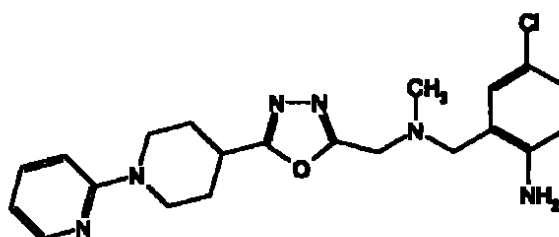
15

A una suspensión de 2-amino-5-cloro-N-metilbenzamida (20,08 g, 109 mmol) y borohidruro sódico (12,37 g, 327 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió gota a gota dietileterato de trifluoruro de boro a $T < 15^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentarse a reflujo

durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se le añadió gota a gota una solución de piperazina (75,08 g, 872 mmol) en agua (530 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 80 ml) y se evaporaron a presión reducida, produciendo un aceite naranja (17,58 g, 103 mmol). El aceite se disolvió en acetato de etilo (175 ml) y ácido benzenosulfónico (16,29 g, 103 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado blanco se recogió por filtración, produciendo la sal benzenosulfonato (24,12 g). El sólido blanco se repartió entre diclorometano (240 ml) e hidróxido sódico 2 M (240 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,78 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 6,55-6,57 (d, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H)

Preparación 90: (2-Amino-5-clorobencil)metil[5-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]amina



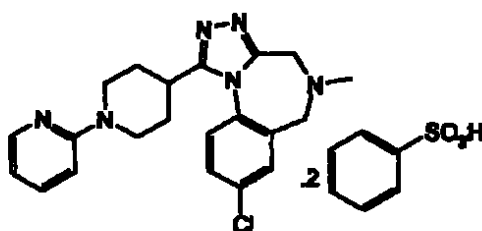
El oxadiazol de la preparación 5b (2,77 g, 9,93 mmol) se calentó a reflujo con la amina de la preparación 89 (2,53 g, 14,9 mmol) y carbonato ácido sódico (0,88 g, 10,43 mmol) en acetonitrilo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se le

215
216

añadió agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (4,8 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,91-2,01 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,07-3,21 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,29-4,33 (m, 2H), 6,55-6,57 (d, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,69-6,71 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 8,19-8,20 (m, 1H)

Preparación 91: Dibesilato de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



10

A una suspensión de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (25,3 g, 64 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió ácido bencenosulfónico (20,3 g, 128 mmol). La solución amarilla se calentó a 60°C durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió en agua enfriada con hielo durante 1 hora antes de filtrarse al vacío, produciendo un sólido granular blanco que, después de secarse a 50°C al vacío durante 16 horas, produjo el compuesto del título (41,3 g).

¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 1,62-1,82 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,84-4,02 (m, 2H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,13-4,27 (m, 1H), 4,27-4,40 (m,

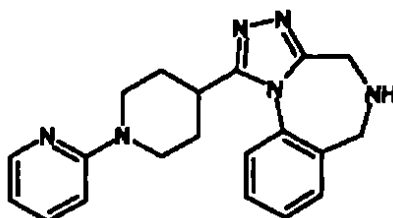
20

1H), 6,81-6,90 (m, 1H), 7,17-7,19 (d, 1H), 7,40-7,54 (m, 6H), 7,62-7,73 (m, 5H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,82-7,94 (m, 1H); (encontrado C, 55,6; H, 5,0; N, 11,8%). $C_{33}H_{35}ClN_8O_6S_2$ requiere C, 55,7; H, 5,0; N, 11,8%).

Ejemplo 1: 1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-

5

2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

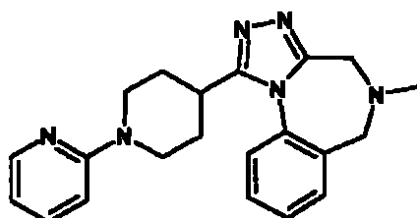


Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,58 mmol) a una solución del oxadiazol de la preparación 13 (2,45 g, 6,8 mmol) y se calentó a 150°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en acetato de etilo (10:1:90), seguido de metanol e hidróxido amónico en diclorometano (7:1:93) como eluyente, dando, después de la trituración con acetato de etilo, el compuesto del título (770 mg) en forma de un sólido pardo.

EM IQPA m/z 347 $[MH]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80-2,40 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 8,17 (d, 1H)

Ejemplo 2: 5-Metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



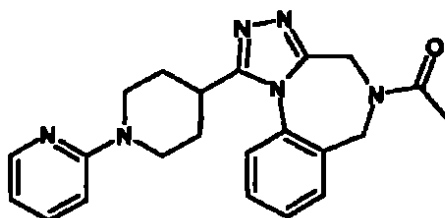
Se añadió formaldehído (acuoso al 37% p/v, 1 ml, 81 mmol) a una
 5 solución de la amina del ejemplo 1 (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de que se le añadiese triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,25 horas más. El diclorometano se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución acuosa 2 N de
 10 hidróxido sódico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio antes de filtrarse y evaporar el filtrado a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (75 mg).

EM IQPA m/z 361 $[MH]^+$, 384 $[MNa]^+$

15 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,08 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 8,18 (d, 1H)

218
219

Ejemplo 3: 1-[1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona

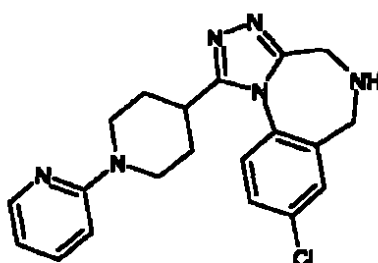


Se añadió cloruro de acetilo (22 mg, 0,29 mmol) a una solución enfriada
5 con hielo de la amina del ejemplo 1 (100 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, dando el compuesto del título en
10 forma de una espuma parda (102 mg).

EM IQPA m/z 389 $[MH]^+$, 412 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,50-2,28 (m, 7H, rotámeros), 3,01 (s a, 2H), 3,10 (m, 1H), 4,00-5,00 (m, 6H, rotámeros), 6,61 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 8,18 (m, 1H)

15 **Ejemplo 4: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno**



Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,58 mmol) a una solución

219
220

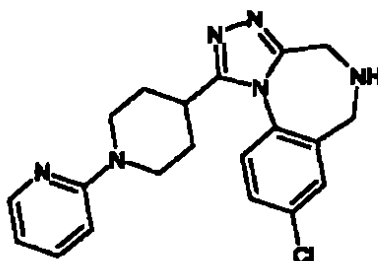
del oxadiazol de la preparación 14 (4,65 g, 12 mmol) y se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, dando el compuesto del título (2,0 g) en forma de un sólido blanquecino.

EM IQPA m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80-2,20 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,17 (d, 1H)

10 Encontrado: C, 59,90; H, 5,48; N, 20,50; $C_{20}H_{21}N_8Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2$ requiere: C, 59,72; H, 5,34; N, 20,55%.

Ejemplo 4b: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



15 Se añadió ácido trifluoroacético (2,9 ml, 38 mmol) a una solución en tetrahidrofurano del oxadiazol de la preparación 14b (10 g, 25 mmol) y se calentó a 65-67°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 7 con hidróxido sódico (5 M) antes de la destilación al vacío hasta acetato de etilo.

20 Después, la mezcla de reacción se ajustó a pH 10 con más hidróxido sódico (5 M) seguido de enfriamiento a 10°C durante 1 hora. El producto se

220
221

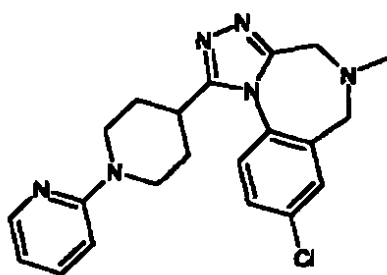
aisló por filtración y después se suspendió de nuevo en agua antes de volverse a filtrar. El producto, un sólido blanco, se secó al vacío (7,75 g).

EM IQPA m/z 381 $[MH]^+$, 403 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80-2,20 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,17 (d, 1H)

Encontrado: C, 59,90; H, 5,48; N, 20,50; $C_{20}H_{21}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2$ requiere: C, 59,72; H, 5,34; N, 20,55%.

Ejemplo 5: Triclorhidrato de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



Se añadió formaldehído (acuoso al 37% p/v, 0,1 ml, 1,2 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 4 (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de que se le añadiese triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se le añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 2 ml). El disolvente se evaporó a presión

reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda (96 mg).

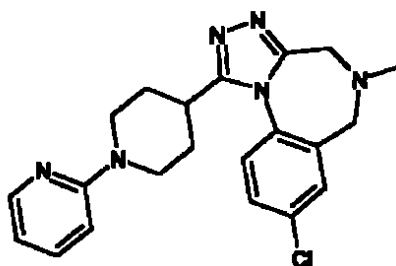
EM IQPA m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,00 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,58 (m, 1H),
5 3,11 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,21 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,55 (m,
1H), 7,00 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,06 (t, 1H)

Encontrado: C, 44,30; H, 5,52; N, 14,65;

$C_{21}H_{23}N_6Cl \cdot 0,33CH_2Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$ requiere: C, 44,37; H, 5,53; N, 14,53%.

Ejemplo 5b: 8-Cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-
10 **dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno**

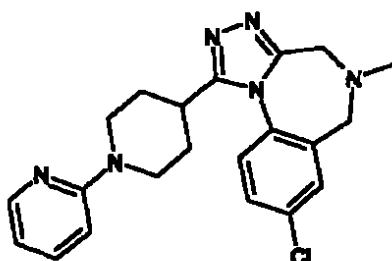


A una solución de la tioamida de la preparación 84 (80 mg, 0,35 mmol) en butan-1-ol se le añadió la hidrazida de la preparación 1 (78 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se
15 evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 (90:10:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda (90 mg).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,00 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 3,96 (t, 2H),
20 3,15 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,65 (d,
1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,18 (t, 1H)

EM IQPA m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

Ejemplo 5c: Triclorhidrato de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



- 5 Se añadió ácido acético (3 ml, 52 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 4b (10 g, 26 mmol) en diclorometano (100 ml) seguido de formaldehído (acuoso al 37% p/v, 3,2 ml, 39 mmol). En un recipiente separado se suspendió triacetoxiborohidruro sódico (6,7 g, 31 mmol) en diclorometano y se enfrió a <10°C. Después, la solución de imina se añadió gota a gota a la suspensión
- 10 enfriada durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y diclorometano. Después, la fase orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa al 50% de metabisulfito sódico, seguido de un lavado final con agua. La solución de
- 15 diclorometano se destiló hasta la mitad de su volumen antes de que se añadiera EtOAc y se destiló de nuevo para retirar el diclorometano restante. Se añadió EtOH y la mezcla de reacción se calentó durante 0,5 horas más, antes de enfriarse a 10°C y aislar el producto en forma de un sólido blanco. El sólido se secó al vacío a 50°C durante 16 horas, produciendo el compuesto del título
- 20 (7,48 g).

EM IQPA m/z 395 $[MH]^+$, 417 $[MNa]^+$

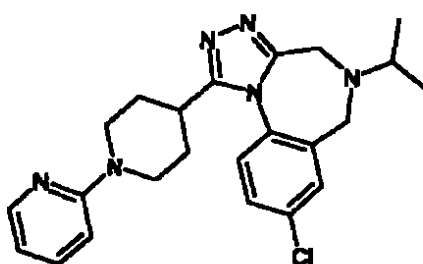
223
224

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,00 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,21 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,06 (t, 1H)

Encontrado: C, 44,30; H, 5,52; N, 14,65;

5 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{Cl} \cdot 0,33\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ requiere: C, 44,37; H, 5,53; N, 14,53%.

Ejemplo 6: Triclorhidrato de 8-cloro-5-isopropil-1- (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



Se añadió acetona (0,1 ml, 1,36 mmol) a una solución de la amina del
10 ejemplo 4 (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de que se le añadiese triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y diclorometano (10 ml). La
15 fase orgánica se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se le añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 2 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda (161 mg).

20 EM IQPA m/z 423 $[\text{MH}]^+$, 445 $[\text{MNa}]^+$.

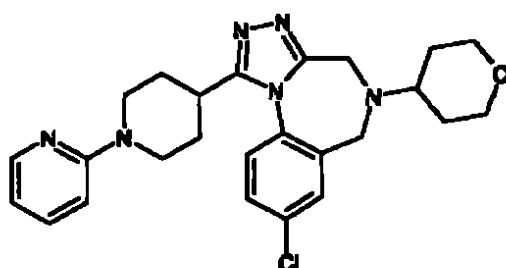
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,57 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,24 (m, 1H),

2,58 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,23 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,80-8,06 (m, 5H).

Encontrado: C, 46,51; H, 5,98; N, 13,96;

5 $C_{23}H_{27}N_6Cl \cdot 0,28CH_2Cl_2 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$ requiere: C, 46,51; H, 5,96; N, 13,98%.

Ejemplo 7: 8-Cloro-1- (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5-(tetrahidropiran-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



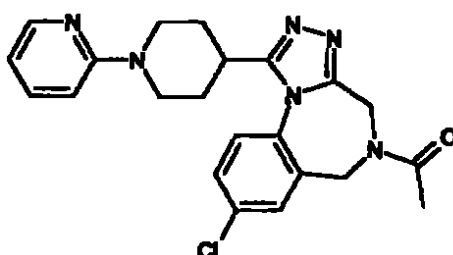
Se añadió tetrahidro-piran-4-ona (68 mg, 0,68 mmol) a una solución de
10 la amina del ejemplo 4 (130 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de que se le
añadiese triacetoxiborohidruro sódico (217 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de
reacción se agitó durante 18 horas más. Se añadió más tetrahidro-piran-4-ona
(68 mg, 0,68 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (217 mg, 1,0 mmol) y la
15 mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 24 horas. La mezcla de reacción
se repartió entre una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (10 ml) y
acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con una solución
acuosa 2 N de carbonato sódico (10 ml), una vez con salmuera acuosa
saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y
20 evaporar el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en pentano (del 0%

al 30%) como eluyente, seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano (del 0% al 5%) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda (80 mg).

EM IQPA m/z 465 $[MH]^+$, 487 $[MNa]^+$.

5 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57-1,75 (m, 4H), 1,75-2,20 (m, 6H), 2,72 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,60-4,10 (m, 2H), 4,02 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,59 (m, 3H), 8,17 (d, 1H).

10 **Ejemplo 8:** Diclorhidrato de 1-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ii)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ii]-etanona



Se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml, 1,4 mmol) a una solución enfriada con hielo de la amina del ejemplo 4 (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se le añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 2 ml) y los disolventes se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda (110 mg).

EM IEP m/z 423 $[M+H]^+$

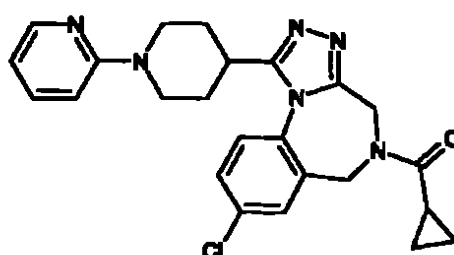
226
227

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,95-2,40 (m, 7H, rotámeros), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,20-4,90 (m, 4H, rotámeros), 4,82 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,07 (t, 1H)

Encontrado C, 45,94%, H, 5,77%, N, 14,35%;

5 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,40\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 3,07\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 45,98%, H, 5,50%, 14,36%

Ejemplo 9: Diclorhidrato de [8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ii)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-ciclopropil-metanona



El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de
10 ciclopropanocarbonilo y la amina del ejemplo 4, con un rendimiento del 50%,
usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8.

EM IEP m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,83-1,00 (m, 4H), 1,80-2,50 (m, 4H, rotámeros), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,89 (t a, 1H), 4,20-5,0 (m, 3H, rotámeros), 4,86
15 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,82 (d a, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,08 (t, 1H)

15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,29 mmol) a una solución enfriada con hielo de la amina del ejemplo 4 (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El

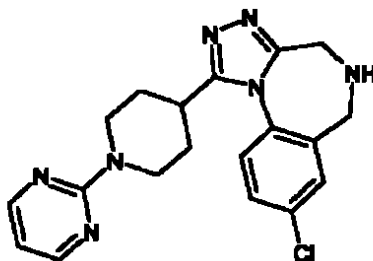
diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda (71 mg).

5 EM IQPA m/z 459 $[M+H]^+$, 481 $[M+Na]^+$

Encontrado C, 52,98%, H, 5,05%, N, 17,20%;

$C_{21}H_{23}ClN_6O_2S \cdot 0,25CH_2Cl_2$ requiere C, 53,15%, H, 4,93%, N, 17,50%

Ejemplo 12: 8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



10

Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (5 mg, 0,03 mmol) a una solución del oxadiazol de la preparación 15 (2,34 g, 5,9 mmol) y se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título (1,12 g) en forma de un sólido blanquecino.

EM IEP m/z 382 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,60-2,20 (m, 4H), 2,95 (t a, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,70-4,00 (m, 2H), 4,75 (d, 2H), 6,43 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 8,22 (d, 2H).

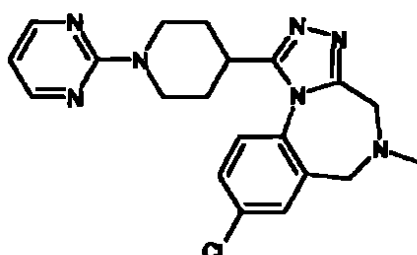
20

Encontrado C, 57,24%, H, 5,31%, N, 24,10%; $C_{19}H_{20}ClN_7 \cdot 0,25CH_2Cl_2$

229
230

requiere C, 57,36%, H, 5,13%, N, 24,32%

Ejemplo 13: 8-Cloro-5-metil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



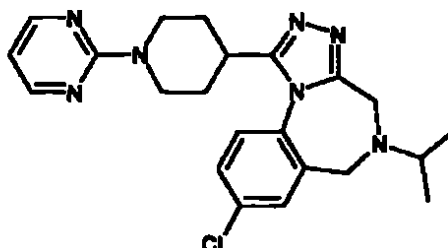
5 Se añadió formaldehído (acuoso al 37% p/v, 0,1 ml, 1,2 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 12 (100 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas antes de que se le añadiese triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla se repartió entre
10 una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda (66 mg).

EM IEP m/z 382 $[M+Na]^+$

15 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,50-2,20 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,98 (t a, 2H), 3,10 (t a, 1H), 3,20-3,90 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 8,26 (d, 2H).

Encontrado C, 59,12%, H, 5,50%, N, 24,00%; $C_{20}H_{22}ClN_7 \cdot 0,15CH_2Cl_2$
requiere C, 59,23%, H, 5,66%, N, 23,99%

Ejemplo 14: 8-Cloro-5-isopropil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



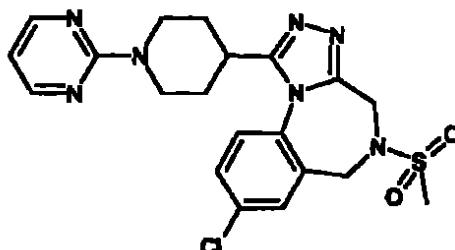
El compuesto del título se preparó a partir de acetona y la amina del ejemplo 12, con un rendimiento del 65%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

EM IEP m/z 382 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,20 (d, 6H), 1,60-2,10 (m, 4H), 2,90-3,07 (m, 3H), 3,18 (t, 1H), 3,30-4,00 (m, 4H), 4,78 (d, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 8,30 (d, 2H)

Encontrado C, 60,55%, H, 6,24%, N, 21,73%; $C_{22}H_{28}ClN_7 \cdot 0,22CH_2Cl_2$ requiere C, 60,17%, H, 6,03%, N, 22,11%.

Ejemplo 15: 8-Cloro-5-metanosulfonil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



15

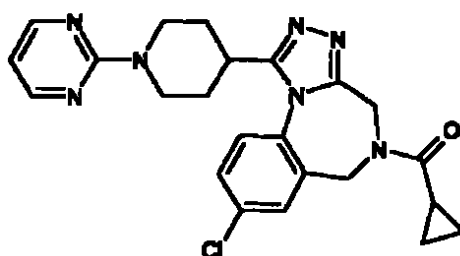
El compuesto del título se preparó a partir de la amina del ejemplo 12, con un rendimiento del 69%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo

11.

EM IQPA m/z 460 $[M+H]^+$, 482 $[M+Na]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,40-2,40 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,90-4,20 (m, 5H), 4,40-5,30 (m, 4H), 6,52 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 8,32 (d, 2H).

Ejemplo 16: [8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-ciclopropil-metanona



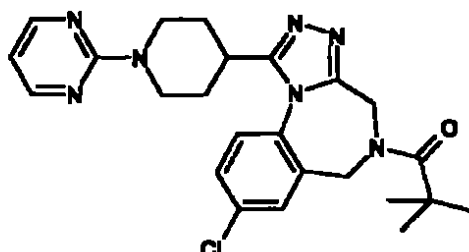
El compuesto del título se preparó en forma de una espuma blanquecina a partir de cloruro de ciclopropanocarbonilo y la amina del ejemplo 12, con un rendimiento del 69%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

EM IQPA m/z 472 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,86 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,40-2,40 (m, 6H), 2,70-3,20 (m, 3H), 4,40-5,80 (m, 5H), 6,61 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 8,32 (d, 2H).

232
233

Ejemplo 17: 1-[8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

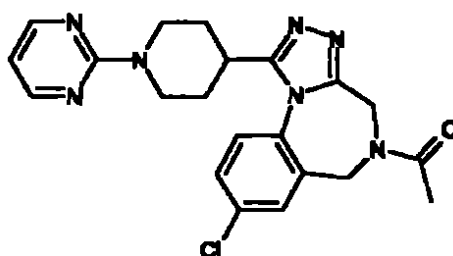


El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2,2-dimetil-
5 propionilo y la amina del ejemplo 12, con un rendimiento del 42%, usando el
procedimiento descrito en el ejemplo 3.

EM IQPA m/z 466 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,38 (s, 9H), 1,40-2,40 (m, 7H), 2,90-3,10
(m, 2H), 3,17 (m, 1H), 4,60-5,00 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,35 (d, 1H),
10 7,54-7,68 (m, 2H), 8,29 (d, 1H)

Ejemplo 18: 1-[8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona



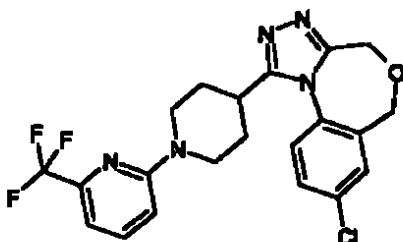
El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de acetilo y la
15 amina del ejemplo 12, con un rendimiento del 37%, usando el procedimiento
descrito en el ejemplo 3.

EM IQPA m/z 424 $[M+H]^+$

233
234

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,50 (m, 10H), 2,70-3,30 (m, 4H), 4,70-4,90 (m, 2H), 6,52 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 8,33 (d, 2H)

**Ejemplo 19: 8-Cloro-1-(6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-
il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno**



5

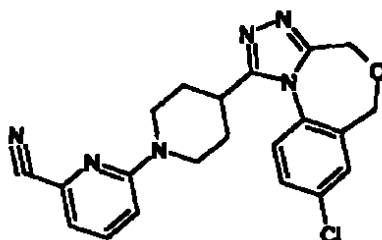
Se añadieron 2-cloro-6-trifluorometil-piridina (55 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,30 mmol) a una solución de la amina de la preparación 29 (45 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas antes de la evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título (30 mg) en forma de una espuma parda.

EM IQPA m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,88-2,06 (m, 4H), 3,01 (t a, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,44 (s a, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,74-7,78 (m, 4H).

15

**Ejemplo 20: 4-(8-Cloro-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azulen-1-il)-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carbonitrilo**



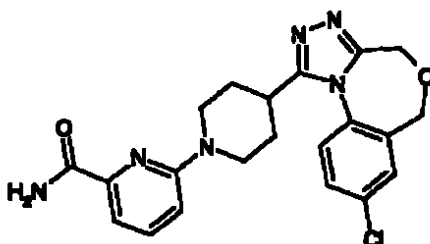
El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-piridina-2-
5 carbonitrilo y la amina de la preparación 29, con un rendimiento del 61%,
usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19.

EM IQPA m/z 407 $[M+H]^+$, 429 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,86-2,08 (m, 4H), 3,03 (t a, 2H), 3,44 (m,
1H), 4,46 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,72-
10 7,78 (, 3H)

Encontrado C, 61,31%, H, 4,73%, N, 20,38%; $C_{21}H_{19}ClN_4O \cdot 0,25H_2O$
requiere C, 61,31%, H, 4,78%, N, 20,43%

**Ejemplo 21: amida del ácido 4-(8-cloro-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-
benzo[e]azulen-1-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico**



15

Se añadió hidróxido potásico en polvo (46 mg, 81 mmol) a una solución
del carbonitrilo del ejemplo 20 (110 mg, 0,27 mmol) en 2-metil-propan-2-ol (6
ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas antes de la evaporación a

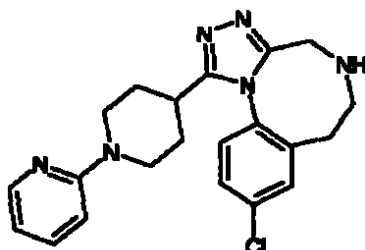
235
236

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título (62 mg) en forma de un sólido blanquecino.

5 EM IQPA m/z 425 $[M+H]^+$, 447 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,89-2,07 (m, 4H), 3,01 (t a, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,52 (d a, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,72-7,78 (m, 4H)

10 **Ejemplo 22:** 13-Cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno



Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (50 mg, 0,3 mmol) a una solución del oxadiazol de la preparación 41 (1,35 g, 3,3 mmol) y se calentó a 140°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se purificó por cromatografía sobre gel
15 de sílice usando acetato de etilo seguido de metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título (273 mg) en forma de un sólido blanquecino.

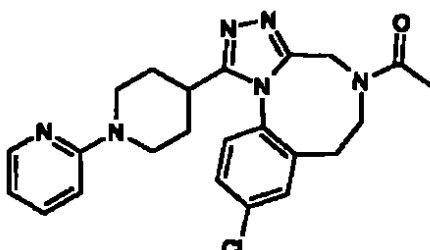
EM IQPA m/z 398 $[M+H]^+$

20 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42 (d a, 1H), 1,65 (dc, 1H), 2,05 (dt, 1H), 2,16 (d a, 1H), 2,32 (dc, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,46 (dt, 1H), 4,18 (d a, 1H), 4,38 (d a, 1H), 4,41 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 8,17 (d, 1H)

236
237

Encontrado C, 62,41%, H, 5,98%, N, 20,45%; $C_{21}H_{23}ClN_4 \cdot 0,12CH_2Cl_2$
requiere C, 62,72%, H, 5,78%, N, 20,75%

Ejemplo 23: 1-[13-Cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaen-8-il]-etanona



5

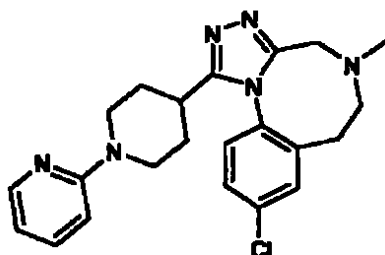
Se añadió anhídrido acético (35 μ l, 0,37 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 22 (120 mg, 0,30 mmol) y trietilamina en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg).

EM IQPA m/z 437 $[M+H]^+$, 459 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (d a, 1H), 1,63 (m, 1H), 2,16 (m, 2H),
15 2,10-2,22 (m, 2H), 2,28 (dt, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,83-3,05 (m, 3H), 3,66 (d, 1H), 4,15 (d a, 1H), 4,41 (d a, 1H), 4,94 (dd, 1H), 5,06 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 8,14 (d, 1H)

Encontrado C, 61,92%, H, 5,93%, N, 18,38%; $C_{21}H_{23}ClN_4 \cdot 0,60H_2O$
requiere C, 61,70, H, 5,90%, N, 18,77%

Ejemplo 24: 13-Cloro-8-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-
2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno

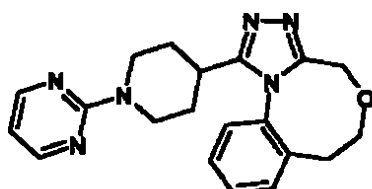


El compuesto del título se preparó a partir de la amina del ejemplo 22,
5 con un rendimiento del 78%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

EM IQPA m/z 409 $[M+H]^+$, 431 $[M+Na]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,41 (d a, 1H), 1,62 (dc, 1H), 2,14 (d a,
1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,88 (m,
1H), 2,96 (dt, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,26 (dd, 1H), 4,15 (d, 2H), 4,35 (d a, 1H), 6,55
10 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 8,12 (d, 1H)

Ejemplo 25: 3-(1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-8-oxa-2,4,5-triaza-
tríciclo[9,4,0,0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
15 preparación 24, con un rendimiento del 50%, usando el procedimiento descrito
en el ejemplo 22.

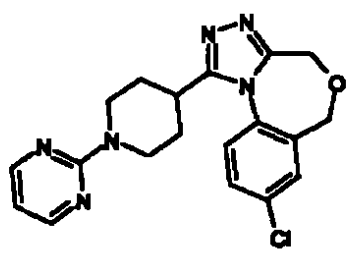
EM IEP m/z 364 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 (d a, 1H), 1,65 (dc, 1H), 2,20 (d a,

238
239

1H), 2,31 (dc, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,11 (dt, 1H), 3,50 (c, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 8,32 (d, 2H)

Ejemplo 26: 8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno

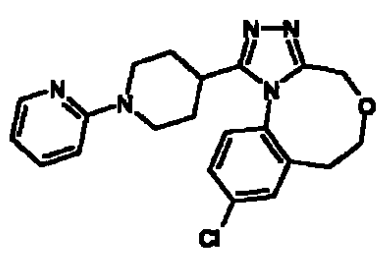


El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 23, con un rendimiento del 70%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

EM IEP m/z 386 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,92-2,13 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 3,12 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,53 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 8,33 (d, 2H).

Ejemplo 27: 13-cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-8-oxa-2,4,5-triazatriciclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la

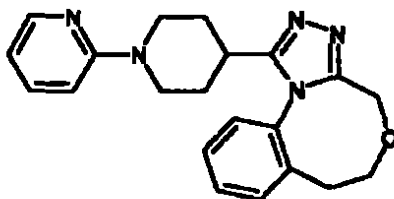
preparación 22, con un rendimiento del 40%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

EM IQPA m/z 396 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (d a, 1H), 1,66 (dc, 1H), 2,17 (d a, 1H), 2,36 (dc, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 2H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,14-4,26 (m, 2H), 4,40 (d a, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 8,15 (d, 1H).

Encontrado C, 62,84%, H, 5,54%, N, 17,34%; $C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0,08CH_2Cl_2$ requiere C, 62,88%, H, 5,55%, N, 17,39%.

10 **Ejemplo 28:** Diclorhidrato de 3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-8-oxa-2,4,5-triaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 21, con un rendimiento del 49%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22. La sal diclorhidrato se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8.

EM IQPA m/z 362 $[M+H]^+$

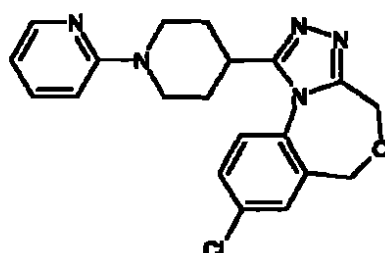
1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,67-1,81 (m, 2H), 2,32 (dc, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 3,11 (dd, 1H), 3,25 (dt, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,45-3,62 (m, 3H), 4,07-4,16 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,40 (d a, 1H), 5,07 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,06 (t, 1H).

Ejemplo 29: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-

290
241

154

2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
preparación 20, con un rendimiento del 60%, usando el procedimiento descrito
5 en el ejemplo 22.

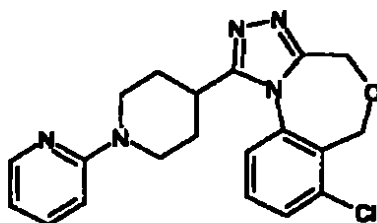
EM IQPA m/z 382 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,97 (d a, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,98 (dt, 2H),
3,17 (m, 1H), 4,32-4,40 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,39
(d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

10 Encontrado C, 60,19%, H, 5,17%, N, 17,31%; $C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0,27CH_2Cl_2$
requiere C, 60,14%, H, 5,11%, N, 17,30%

241
242

Ejemplo 30: Diclorhidrato de 7-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno

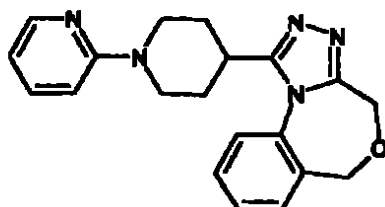


El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
5 preparación 17, con un rendimiento del 21%, usando el procedimiento descrito
en el ejemplo 22. La sal diclorhidrato se preparó usando el procedimiento
descrito en el ejemplo 8.

EM IQPA m/z 382 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,50 (t a, 2H),
10 3,74 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,77-7,95 (m,
3H), 8,00 (dd, 1H), 8,09 (t, 1H).

Ejemplo 31: 1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



15 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
preparación 16, con un rendimiento del 41%, usando el procedimiento descrito
en el ejemplo 22.

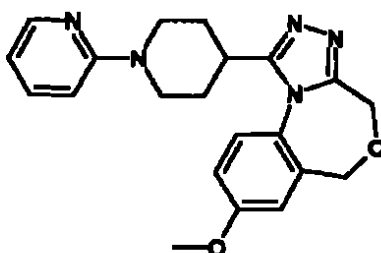
EM IQPA m/z 348 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,98 (d a, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 8,18 (d, 1H)

Encontrado C, 64,55%, H, 5,84%, N, 17,92%;

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,40\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,08\text{C}_8\text{H}_{10}$ requiere C, 64,82%, H, 5,84%, N, 17,96%

Ejemplo 32: Diclorhidrato de 8-metoxi-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-
ii)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno

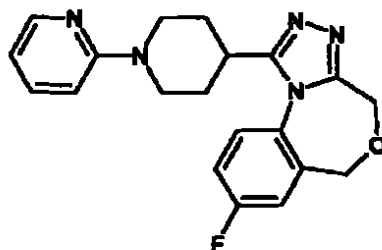


El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
10 preparación 19, con un rendimiento del 68%, usando el procedimiento descrito
en el ejemplo 22. La sal diclorhidrato se preparó usando el procedimiento
descrito en el ejemplo 8.

EM IEP m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,08 (c a, 2H), 2,30 (d a, 2H) 3,49 (t, 2H),
15 3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,32 (d a, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,03 (t, 1H),
7,31-7,35 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,08 (t, 1H).

Ejemplo 33: 8-Fluoro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



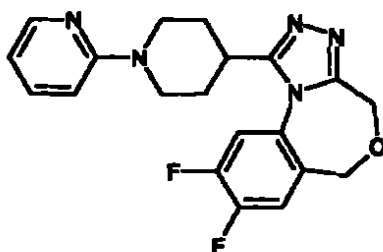
El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
5 preparación 31, con un rendimiento del 62%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

EM IQPA m/z 366 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,90-2,16 (m, 4H), 2,97 (dt, 2H), 3,16 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,24-7,35 (m,
10 2H), 7,40-7,52 (m, 2H), 8,15 (d, 1H)

Encontrado C, 64,47%, H, 5,56%, N, 18,50%;
 $C_{20}H_{20}FN_5O \cdot 0,07CH_2Cl_2 \cdot 0,07EtOAc$ requiere C, 64,74%, H, 5,53%, N, 18,55%.

Ejemplo 34: Diclorhidrato de 8,9-difluoro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



15

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
preparación 33, con un rendimiento del 44%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22. La sal diclorhidrato se preparó usando el procedimiento

244
~~244~~
245

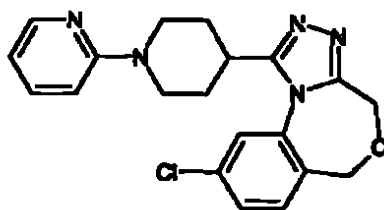
descrito en el ejemplo 8.

EM IQPA m/z 384 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,00-2,13 (m, 2H), 2,18-2,37 (m, 2H),
3,52 (dt, 2H), 4,33 (d a, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,47 (d,
5 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 8,06 (t, 1H)

Encontrado C, 49,58%, H, 5,01%, N, 14,25%;
 $C_{20}H_{19}F_2N_5O_1 \cdot 2HCl \cdot 0,30CH_2Cl_2 \cdot 0,58H_2O$ requiere C, 49,53%, H, 4,66%, N,
14,23%

10 **Ejemplo 35:** Diclorhidrato de 9-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-
il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



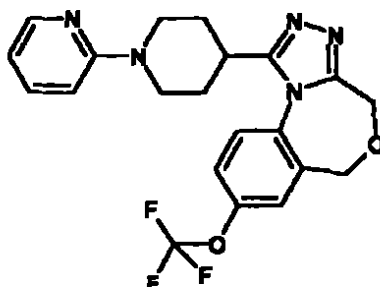
El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
preparación 18, con un rendimiento del 54%, usando el procedimiento descrito
en el ejemplo 22. La sal diclorhidrato se preparó usando el procedimiento
15 descrito en el ejemplo 8.

EM IQPA m/z 383 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,55 (dt, 2H),
4,00 (d a, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,45 (m,
1H), 7,81 (s, 2H), 8,00 (m, 3H)

245
246

Ejemplo 36: 1- (3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometoxi-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



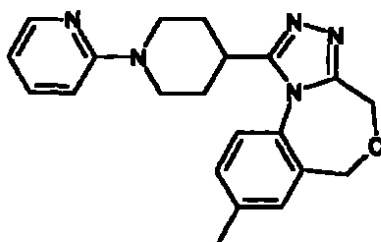
El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
5 preparación 36, con un rendimiento del 44%, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

EM IQPA m/z 432 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,77 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,00 (dt, 2H),
3,17 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,68 (d,
10 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 8,16 (d, 1H)

Encontrado C, 58,16%, H, 4,7%, N, 15,84%; $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ requiere C,
58,47%, H, 4,67%, N, 16,23%

Ejemplo 37: 8-Metil-1- (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



15

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la
preparación 37, con un rendimiento del 48%, usando el procedimiento descrito

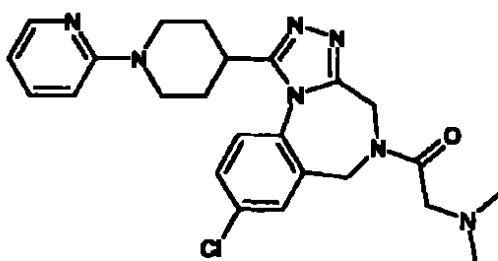
246
247

en el ejemplo 22.

EM IQPA m/z 362 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,99 (m, 4H), 2,43 (m, 3H), 2,96 (dt, 2H),
3,41 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,66 (s a, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,83 (d,
5 1H), 7,44-7,60 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,06 (d, 1H)

Ejemplo 38: 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona



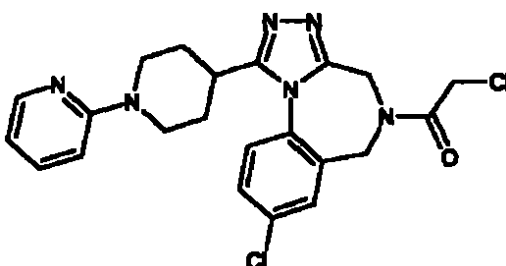
Una solución de HBTU (152 mg, 0,38 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida
10 (1,9 ml) se añadió a una solución de la amina del ejemplo 4 (97 mg, 0,26
mmol), trietilamina (1,5 μ l, cat.) y ácido dimetilamino-acético (36 mg, 0,26
mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2,5 ml) y se calentó a 50°C durante 2 horas.
La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se
repartió entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido
15 sódico (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio antes de
que se evaporase a presión reducida y se purificase por cromatografía sobre
gel de sílice usando metanol e hidróxido amónico en diclorometano (7:1:93)
como eluyente, produciendo el compuesto del título (70 mg) en forma de una
espuma parda.

20 EM IQPA m/z 466 $[M+H]^+$

Encontrado C, 60,14%, H, 5,93%, N, 20,29%;

$C_{24}H_{22}ClN_7O \cdot 2HCl \cdot 0,20CH_2Cl_2$ requiere C, 60,18%, H, 5,93%, N, 20,30%

Ejemplo 39: 2-Cloro-1-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona



5 Se añadieron trietilamina (1,37 ml, 9,81 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,35 ml, 4,35 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 4 (1,5 g, 3,95 mmol) en diclorometano (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadió más cloruro de cloroacetilo (0,35 ml, 4,35 mmol) y la
10 reacción se agitó durante 1,5 horas más. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución 2 N de hidróxido sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La espuma residual se purificó
15 por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma, 1,12 g.

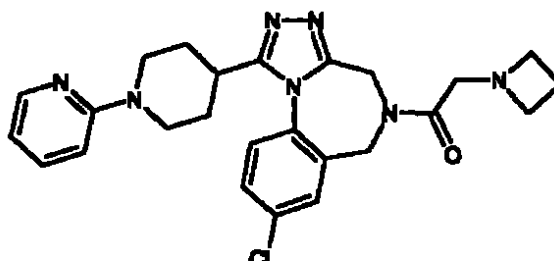
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30-2,60 (m, 4H), 2,84-3,20 (m, 3H), 3,40-4,80 (m, 8H), 6,62 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,18 (m, 1H).
20

EM IQPA m/z 457 $[M+H]^+$

248
249

Microanálisis encontrado: C, 55,13; H, 4,81; N, 17,19.
 $C_{22}H_{22}Cl_2N_6O \cdot 0,33CH_2Cl_2$ requiere C, 55,26; H, 4,71; N, 17,31%.

Ejemplo 40: 2-Azetidin-1-il-1-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona



5

Se añadieron carbonato potásico (227 mg, 1,65 mmol) y azetidina (0,06 ml, 0,82 mmol) a una solución del compuesto clorado del ejemplo 39 (250 mg, 0,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 55 mg.

15

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,68-2,30 (m, 6H), 2,80-3,90 (m, 11H), 4,10-4,50 (m, 2H), 5,10-5,55 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

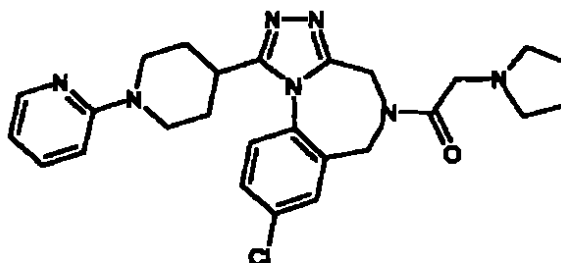
20

EM IQPA m/z 478 $[MH]^+$

Microanálisis encontrado: C, 60,26; H, 5,83; N, 19,55.

$C_{25}H_{28}ClN_7O \cdot 0,33CH_2Cl_2$ requiere C, 60,12; H, 5,71; N, 19,38%.

Ejemplo 41: 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona

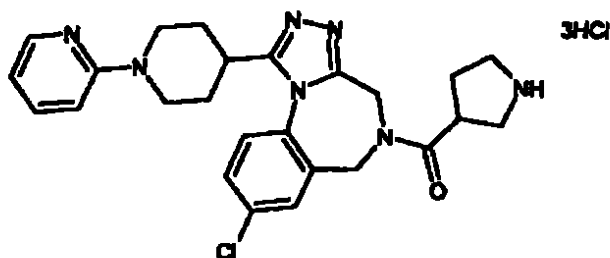


5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla pálida a partir del compuesto clorado del ejemplo 39 y pirrolidina, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40 .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,54-2,01 (m, 8H), 2,05-4,00 (m, 11H), 4,20-4,45 (m, 2H), 5,10-5,58 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H),
10 7,44 (m, 1H), 7,56-7,74 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA m/z 492 $[MH]^+$.

Ejemplo 42: Triclorhidrato de [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-pirrolidin-3-il-metanona



15 Una solución de ácido clorhídrico en dioxano (2,98 ml, 4 M) se añadió a una solución de la amina protegida de la preparación 65 (690 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

250
251

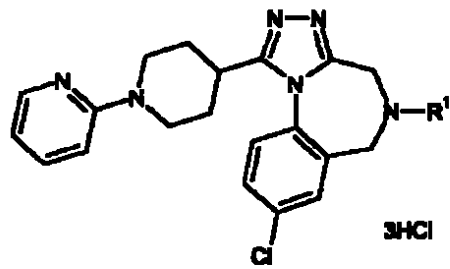
ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (744 mg).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,00-2,22 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 3,38-4,01 (m, 14H), 4,24-4,41 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 2H).

EM IQPA *m/z* 478 [MH]⁺

Ejemplos 43 a 49:

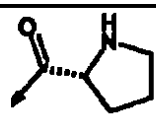
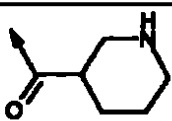
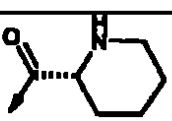
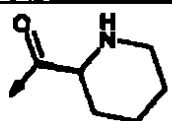
Los siguientes compuestos de estructura general:



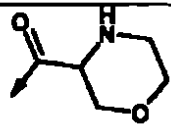
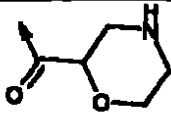
10 se prepararon cuantitativamente a partir de las aminas protegidas adecuadas siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 42.

Ej. Nº	R ¹	Forma	Datos
43		Sólido	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,88-2,70 (m, 8H), 3,38-3,83 (m, 6H), 4,50-5,63 (m, 6H), 7,02 (dd, 1H) 7,45 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺ .

251
252

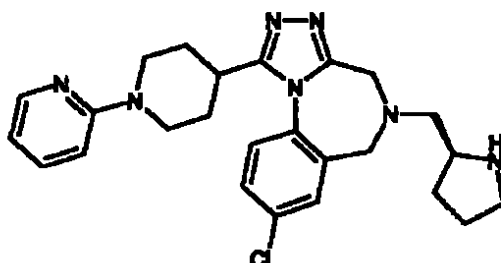
44		Sólido	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,80-2,80 (m, 8H), 3,22-3,78 (m, 6H), 3,82-5,12 (m, 6H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺
45		Sólido	EM IQPA <i>m/z</i> 491 [M-H] ⁻
46		Sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,40-2,60 (m, 10H), 3,38-3,83 (m, 6H), 3,90-5,60 (m, 6H), 7,02 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,79-8,18 (m, 5H). EM IQPA <i>m/z</i> 491 [M-H] ⁻ .
47		Sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,40-2,70 (m, 10H), 3,04-4,75 (m, 12H), 7,00 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,80-8,18 (m, 5H) EM IQPA <i>m/z</i> 491 [M-H] ⁻ .

252
253

48		Sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,96-2,37 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,36-3,70 (m, 7H), 3,79-3,98 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,20-4,66 (m, 4H), 5,04-5,62 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 494 [MH] ⁺ .
49		Sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,40-2,40 (m, 4H), 3,20-3,78 (m, 10H), 3,96-5,41 (m, 6H), 7,00 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,02 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 516 [MNa] ⁺ .

293
254

Ejemplo 50: 8-Cloro-5-pirrolidin-(2S)-2-ilmetil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



Se añadió borano (solución 1 M en tetrahidrofurano, 7,25 ml, 7,25 mmol)
5 a una suspensión de la amida del ejemplo 43 (398 mg, 0,725 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico (6 M) hasta que cesó el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas más. La mezcla enfriada se basificó usando una solución 2 N de hidróxido sódico y después se
10 extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La goma incolora se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (80:20:3) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma
15 blanca, 98 mg.

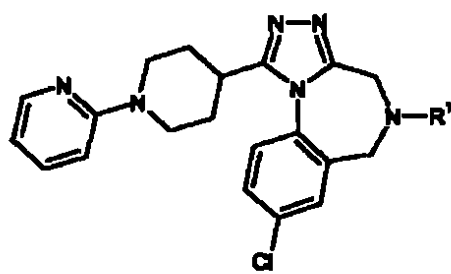
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,39 (m, 1H), 1,59-2,18 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 2,80-3,76 (m, 10H), 4,23 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36-7,58 (m, 3H), 8,04 (d, 1H).

EM IQPA m/z 464 $[\text{MH}]^+$

259
255

Ejemplos 51 a 54:

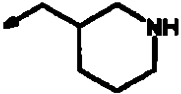
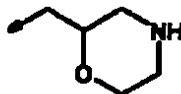
Los siguientes compuestos de estructura general:



se prepararon a partir de las amidas apropiadas siguiendo el procedimiento
5 descrito en el ejemplo 50.

Ej. N°	R'	Rendimiento (%)/Forma	Datos
51		56 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,05-2,23 (m, 10H), 2,40-2,70 (m, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,27-3,90 (m, 5H), 4,34 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺ .
52		63 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,05-2,05 (m, 10H), 2,40-2,70 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,10 (m,

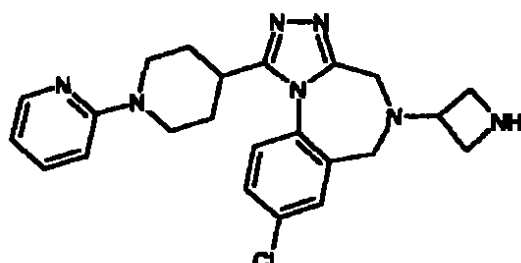
255-
256

			2H), 3,10-4,40 (m, 7H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA m/z 478 [MH] ⁺ .
53		24 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,42-2,40 (m, 12H), 2,60 (m, 1H), 2,80- 3,10 (m, 4H), 3,18-3,65 (m, 5H), 4,22 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,06 (m, 1H). EM IQPA m/z 478 [MH] ⁺ .
54		37 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,82-2,22 (m, 4H), 2,40-3,00 (m, 9H), 3,10 (m, 1H), 3,38-3,90 (m, 6H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43- 7,58 (m, 3H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA m/z 502

286
257

			[MNa] ⁺ .
--	--	--	----------------------

Ejemplo 55: 5-Azetidin-3-il-8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

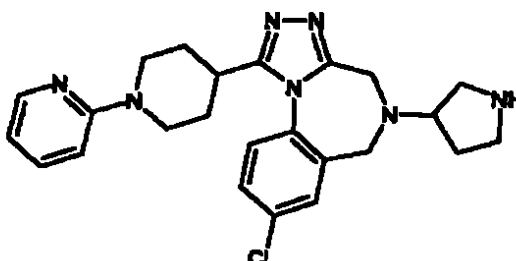


Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (5,6 ml, 4 M) a una solución de la
5 amina protegida de la preparación 73 (1,2 g, 2,24 mmol) en diclorometano (10
ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla
se repartió entre una solución 2 N de hidróxido sódico y diclorometano y las
fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2) y las
soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre
10 sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El sólido amarillo
residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (de 95:5:0,5 a 93:7:1), produciendo el
compuesto del título en forma de una espuma blanca (300 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60-2,20 (m, 4H), 2,82-3,77 (m, 10H),
15 4,35 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 8,18
(m, 1H).

EM IQPA *m/z* 458 [MNa]⁺

Ejemplo 56: 8-Cloro-5-pirrolidin-3-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

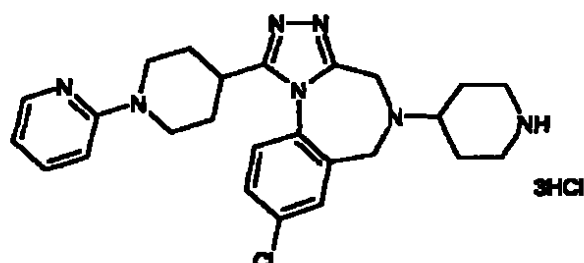


Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (1,5 ml, 4 M) a una suspensión
5 de la amina protegida de la preparación 74 (767 mg, 1,39 mmol) en dioxano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadió más ácido clorhídrico en dioxano (1,5 ml, 4 M) y la reacción se agitó durante 5 horas más. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó
10 por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1). El residuo se destiló azeotrópicamente con éter, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda, 404,6 mg.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57-2,39 (m, 9H), 2,78-3,57 (m, 9H), 4,33
15 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA m/z 472 $[\text{MNa}]^+$

Ejemplo 57: Triclorhidrato de 8-cloro-5-piperidin-4-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

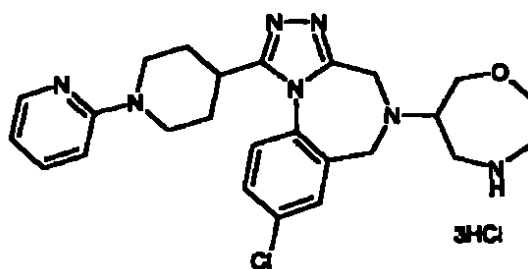


Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (8,44 ml, 4 M) a una solución de la amina protegida de la preparación 75 (1,9 g, 3,37 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,70-2,35 (m, 6H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,03-3,40 (m, 7H), 3,60-3,96 (m, 2H), 4,20-5,08 (m, 4H), 7,01 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,04 (m, 2H).

EM IQPA m/z 464 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 58: Triclorhidrato de 8-cloro-5-[1,4]oxazepan-6-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



15

Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4 M) a una solución de la amina protegida de la preparación 76 (180 mg, 0,31 mmol) en dioxano (5 ml) y

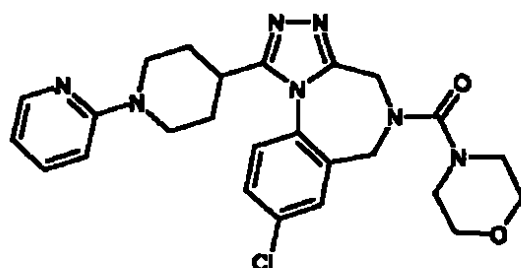
259
260

la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente. El producto se disolvió en diclorometano y la solución se trató con ácido clorhídrico etéreo (1 M). La solución se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,00-2,60 (m, 4H), 3,36-3,62 (m, 7H), 3,70-4,00 (m, 7H), 4,12-4,40 (m, 4H), 7,01 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (m, 1H).

10 EM IQPA m/z 480 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 59: [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-morfolin-4-il-metanona



Una mezcla de la amina del ejemplo 4 (150 mg, 0,42 mmol), cloruro de morfolinacarbonilo (0,15 ml, 1,26 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,56-1,85 (m, 4H), 2,85-3,38 (m, 7H), 3,60-

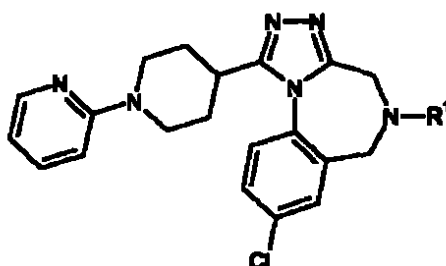
260
261

3,98 (m, 6H), 4,22-4,54 (m, 3H), 4,78-4,97 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H),
7,38 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (m, 1H).

EM IQPA m/z 516 $[MNa]^+$

Ejemplos 60 a 63:

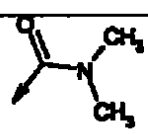
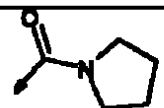
5 Los siguientes compuestos de estructura general:



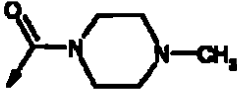
se prepararon a partir de la amina del ejemplo 4 y los cloruros de ácido apropiados siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59.

Ej. N°	R ¹	Rendimiento (%)/Forma	Datos
60		83 sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,56-2,38 (m, 4H), 2,80-3,18 (m, 3H), 3,58-3,98 (m, 5H), 4,18-4,46 (m, 2H), 4,78-5,40 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 8,17 (m, 1H). EM IQPA m/z 461

2H
262

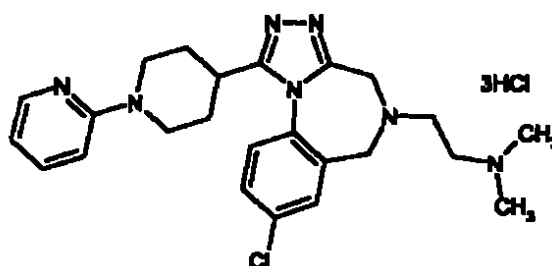
			[MNa] ⁺
61 ^a		92 sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,60-1,95 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 2,83-3,03 (m, 8H), 3,17 (m, 1H), 3,70-4,05 (m, 2H), 4,19-4,55 (m, 3H), 4,70-5,94 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 452 [MH] ⁺
62		93 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,58-2,39 (m, 7H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,65-4,00 (m, 2H), 4,20-4,62 (m, 4H), 4,80-5,02 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42-7,60 (m, 3H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺

262
263

63		69 sólido blanco	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,59-1,95 (m, 3H), 2,18-2,60 (m, 7H), 2,82-3,02 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,72-4,02 (m, 2H), 4,20-4,52 (m, 3H), 4,78-4,96 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 507 [MH] ⁺
----	---	---------------------	---

a-aislado sin cromatografía en columna

Ejemplo 64: Triclorhidrato de {2-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]etil-dimetil-
amina



5

Se añadió borano (solución 1 M en tetrahidrofurano, 4,3 ml, 4,3 mmol) a una suspensión de la amida del ejemplo 61 (398 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico (6 M) hasta que no se desprendió más gas y después

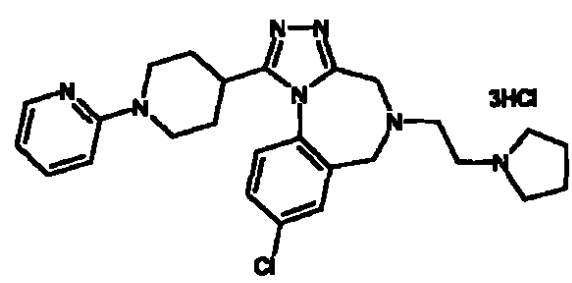
263
264

la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas más. La mezcla enfriada se basificó usando una solución 2 N de hidróxido sódico y después se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La goma incolora se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (93:7:1) como eluyente, produciendo una goma incolora. Esta goma se trató con ácido clorhídrico etéreo, produciendo el compuesto del título (194 mg).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,00-2,19 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 3,42-4,46 (m, 11H), 7,00 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,03 (m, 1H).

EM IQPA m/z 452 [MH]⁺

Ejemplo 65: Triclorhidrato de 8-cloro-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

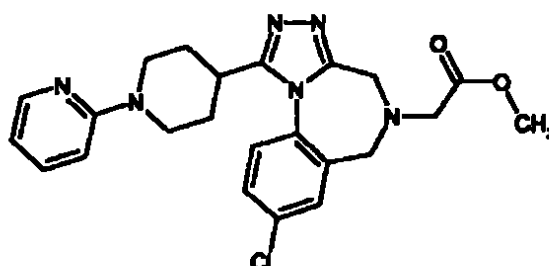


El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 15% a partir de la amida del ejemplo 62, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 64.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,03-2,23 (m, 8H), 3,00-3,83 (m, 13H), 4,00-4,80 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,80-8,08 (m, 5H).

EM IQPA m/z 478 $[MH]^+$

Ejemplo 66: Éster metílico del ácido [8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-acético



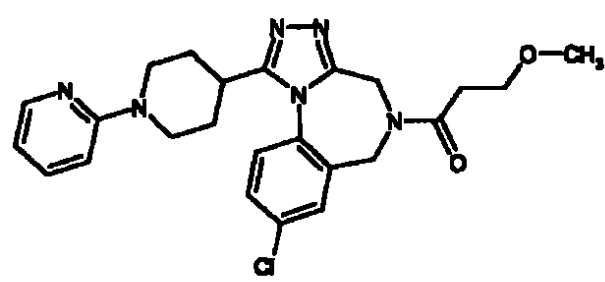
- 5 Una mezcla de la amina del ejemplo 4 (500 mg, 1,31 mmol), bromoacetato de metilo (260 mg, 1,70 mmol) y carbonato potásico (220 mg, 1,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
10 diclorometano:metanol (93:7) como eluyente, produciendo el compuesto del título.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,42-2,40 (m, 4H), 3,00-3,22 (m, 3H), 3,39-3,98 (m, 9H), 4,38 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 8,18 (d, 1H).

- 15 EM IQPA m/z 453 $[MH]^+$

Ejemplo 67: 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-3-metoxi-propan-1-ona

265
266



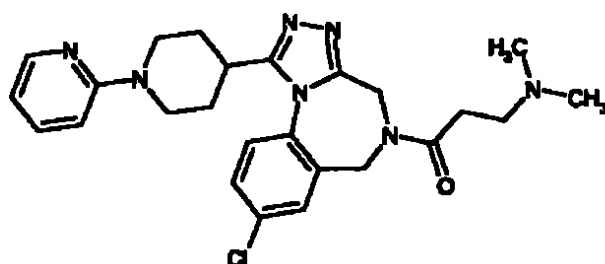
Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (116 mg, 0,6 mmol) seguido de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (84 μ l, 0,6 mmol) a una solución de ácido 3-metoxipropiónico (63 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (10 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió la amina del ejemplo 4 (150 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 166 mg.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57-2,38 (m, 4H), 2,63-3,03 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,78-3,98 (m, 3H), 4,23-4,43 (m, 3H), 4,75-4,92 (m, 1H), 5,44-5,62 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA m/z 489 $[\text{MNa}]^+$

Ejemplo 68: 1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-3-dimetilamino-propan-1-ona

266
267

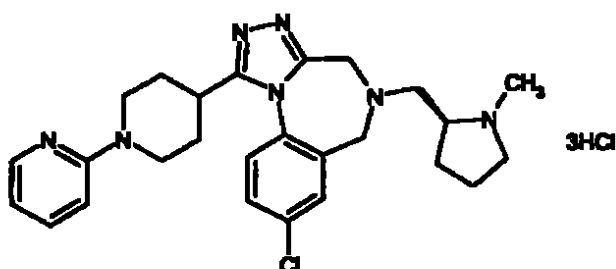


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (200 mg, 0,52 mmol) a una solución de clorhidrato del ácido 3-dimetilaminopropiónico (80 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (5 ml) y la
5 solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió la amina del ejemplo 4 (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto
10 bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60-2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,38, 2,42 (2 x s, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 3,97-4,80 (m, 4H),
15 5,05-5,66 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA *m/z* 480 [MH]⁺

Ejemplo 69: Triclorhidrato de 8-cloro-5-(1-metil-pirrolidin-(2*S*)-2-ilmetil)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-
20 benzo[*e*]azuleno



Se añadieron formaldehído (0,1 ml, solución al 33% en peso en agua) y triacetoxiborohidruro sódico (64 mg, 0,30 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 50 (70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución 2 N de hidróxido sódico y las fases se separaron. La solución orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (93:7:1) como eluyente. El producto se trató con ácido clorhídrico etéreo y la solución se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título (35 mg).

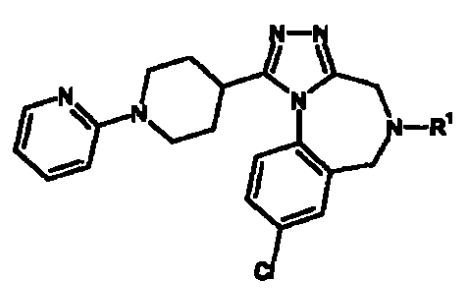
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,78-2,98 (m, 9H), 2,96-3,38 (m, 8H), 3,40-4,38 (m, 8H), 7,01 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H).

EM IQPA m/z 502 $[\text{MH}]^+$

Ejemplos 70 a 72:

Los siguientes compuestos de estructura general:

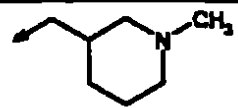
258
269



se prepararon a partir de las aminas apropiadas y formaldehído siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 69,

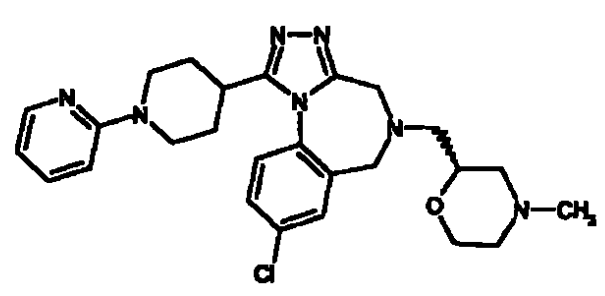
Ej. N°	R¹	Rendimiento (%) / Forma	Datos
70 ^a		67 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,26 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,70-2,47 (m, 10H), 2,80 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,27-3,80 (m, 6H), 4,36 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA m/z 492 [MH] ⁺
71 ^a		70 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,26 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,70-2,45 (m, 10H), 2,79-3,00 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 3,24-

269
270

			3,81 (m, 6H), 4,36 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41-7,56 (m, 3H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA m/z 492 [MH] ⁺
72		57 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,83-2,62 (m, 8H), 2,81-3,02 (m, 6H), 3,22-3,97 (m, 7H), 4,02-4,98 (m, 6H), 7,00 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,02 (m, 2H). EM IQPA m/z 492 [MH] ⁺

a - aislado en forma de la base libre

Ejemplos 73 y 74: (+) y (-) 8-Cloro-5-(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno:



5

Se añadieron formaldehído (0,1 ml, solución al 37% en peso en agua) y

triacetoxiborohidruro sódico (55 mg, 0,26 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 54 (60 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución 2 N de hidróxido sódico y las fases se separaron. La solución orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (93:7:1) como eluyente. Después, el producto se purificó por HPLC usando una columna Chiralcel OD de 250 x 20 mm y metanol como eluyente, produciendo el compuesto del título del ejemplo 73;

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60-2,30 (m, 9H), 2,55-2,81 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,38-3,98 (m, 7H), 4,37 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 8,18 (m, 1H).

EM IQPA m/z 516 $[\text{MNa}]^+$

$[\alpha]_D = -1,20$ ($c = 0,33$, metanol)

y el compuesto del título del ejemplo 74.

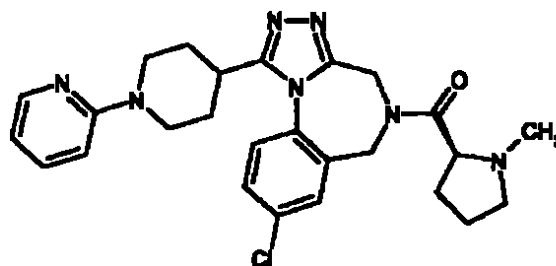
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60-2,20 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,50-2,79 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,20-3,79 (m, 6H), 3,92 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 8,18 (m, 1H).

EM IQPA m/z 516 $[\text{MNa}]^+$

$[\alpha]_D = +3,43$ ($c = 0,23$, metanol)

Ejemplo 75: [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona

27
272



Se añadieron formaldehído (al 37% en peso en agua, 0,1 ml), trietilamina (0,5 ml), ácido acético (0,5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (135 mg, 0,63 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 43 (175 mg, 0,32 mmol) en
5 diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución 2 N de hidróxido sódico (50 ml) y las fases se separaron. La solución orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
10 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (103 mg).

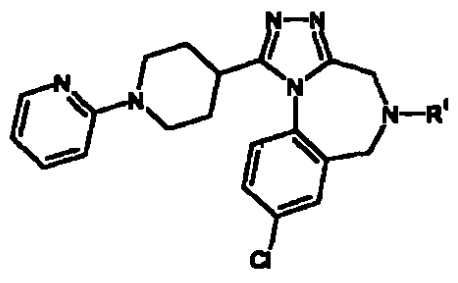
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,60-2,04 (m, 6H), 2,20-2,52 (m, 5H), 2,84-3,23 (m, 6H), 3,60-4,46 (m, 4H), 5,50-5,85 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,18 (m, 1H).

15 EM IQPA m/z 492 $[\text{MH}]^+$

Ejemplos 76 a 81:

Los siguientes compuestos de estructura general:

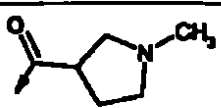
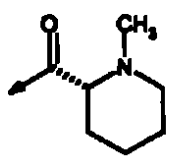
272
273



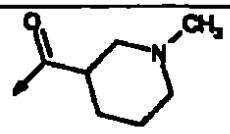
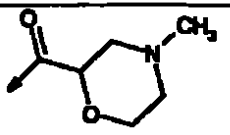
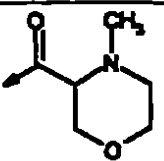
se prepararon a partir de las aminas apropiadas y formaldehído siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 75.

Ej. N°	R ¹	Rendimiento (%) / Forma	Datos
76		57 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,56-2,40 (m, 11H), 2,83-3,28 (m, 6H), 3,61-3,91 (m, 2H), 4,23-4,42 (m, 2H), 5,46-5,86 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺ . Microanálisis encontrado: C, 61,34; H, 6,23; N, 18,93. C ₂₈ H ₃₀ ClN ₇ O·0,25CH ₂ Cl ₂ requiere C, 61,43; H,

273
274

			5,99; N, 19,10%.
77 ^a		29	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,58-1,97 (m, 2H), 2,03-2,38 (m, 4H), 2,38-2,60 (m, 4H), 2,70-3,19 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 1H), 3,63-4,98 (m, 6H), 5,00-5,62 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,38-7,56 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
78 ^b			¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,64-2,02 (m, 8H), 2,25 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 3,18-3,60 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,98-4,70 (m, 4H), 4,82-5,78 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,80-7,95 (m, 3H), 7,98 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,20 (s a, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 506 [MH] ⁺

274
275

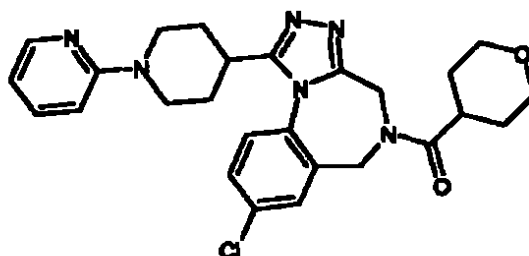
79		59	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,42-2,38 (m, 11H), 2,61 (m, 1H), 2,77-3,18 (m, 5H), 3,14-4,82 (m, 6H), 5,18-5,60 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 506 [MH] ⁺
80		54	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,58-2,42 (m, 7H), 2,61-2,76 (m, 1H), 2,81-3,19 (m, 5H), 3,44-4,52 (m, 8H), 4,99-5,60 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 508 [MH] ⁺
81 ^a		62	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,62-2,42 (m, 8H), 2,79-3,20 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,59-3,97 (m, 6H), 4,20-4,42 (m,

			2H), 5,00-5,70 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,16 (m, 1H). EM IQPA m/z 508 [MH] ⁺
--	--	--	--

a - reacción agitada a temperatura ambiente durante 24 horas

b - producto tratado con HCl etéreo para producir la sal triclorhidrato

Ejemplo 82: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona



5

Se añadió hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (243 mg, 0,64 mmol) a una solución de ácido tetrahidro-4-pirancarboxílico (J. Med. Chem. 37 (26), 4549, 1994) (82 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (10 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió la

10 amina del ejemplo 4 (120 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC demostró que quedaba material de partida, así que se añadieron más hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (122 mg, 0,32 mmol) y ácido tetrahidro-4-pirancarboxílico (41 mg, 0,32 mmoles) y la mezcla de reacción se

15 agitó durante 24 horas más. La mezcla se repartió entre diclorometano y una

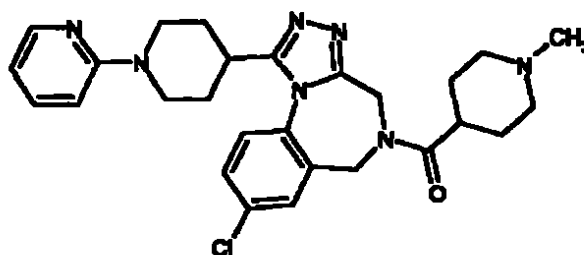
276
277

solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,58-2,42 (m, 10H), 2,81 (m, 1H), 2,98-3,22 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,97-4,17 (m, 2H), 4,22-4,50 (m, 2H), 5,08-5,46 (m, 1H), 6,60-6,78 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 3H), 8,20 (d, 1H).

10 EM IQPA m/z 493 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 83: [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-metanona

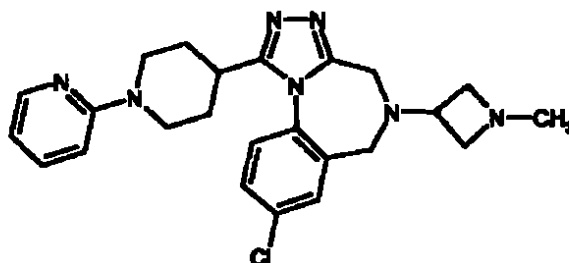


Se añadió hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (395 mg, 1,04 mmol) a una solución de clorhidrato del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (210 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (10 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió la amina del ejemplo 4 (200 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (195 mg).

EM IQPA m/z 506 $[MH]^+$

5 **Ejemplo 84: 8-Cloro-5-(1-metil-azetidin-3-il)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno**



Se añadieron formaldehído (al 37% en agua, 0,1 ml), trietilamina (0,5 ml), ácido acético (0,5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (75 mg, 0,36 mmol) a una suspensión de la amina del ejemplo 55 (77 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución 2 N de hidróxido sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano y las soluciones orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (72 mg).

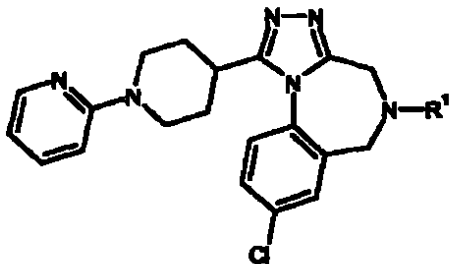
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,79-2,21 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,83-3,78 (m, 12H), 4,34 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 8,18 (d, 1H).

228
279

EM IQPA m/z 450 $[MH]^+$

Ejemplos 85 a 88:

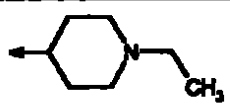
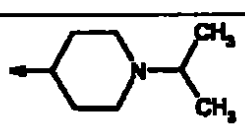
Los siguientes compuestos de estructura general:



5 se prepararon a partir de las aminas y aldehídos o cetonas apropiados siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 84.

Ej. N°	R¹	Rendimiento (%) / Forma	Datos
85		62 espuma blanca	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,95 (d, 6H), 1,78-2,40 (m, 5H), 2,86-3,60 (m, 12H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA m/z 478 $[MH]^+$
86		29	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,60-2,08 (m, 8H), 2,25 (s, 3H), 2,51

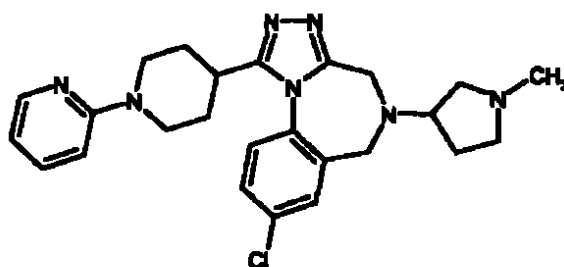
279
280

			(m, 1H), 2,80-3,01 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 3,40-3,96 (m, 6H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41-7,58 (m, 3H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 478 [MH] ⁺
87		32	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,10 (t, 3H), 1,54-2,10 (m, 8H), 2,40 (c, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,76-3,03 (m, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,42-4,96 (m, 4H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41-7,58 (m, 3H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 492 [MH] ⁺
88		30	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,10 (d, 6H), 1,72-2,38 (m, 8H), 2,58 (m, 1H), 2,78-3,03 (m,

280
281

			7H), 3,14 (m, 1H), 3,38-4,00 (m, 4H), 4,36 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41-7,58 (m, 3H), 8,18 (d, 1H). EM IQPA <i>m/z</i> 528 [MNa] ⁺
--	--	--	--

Ejemplo 89: 8-Cloro-5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

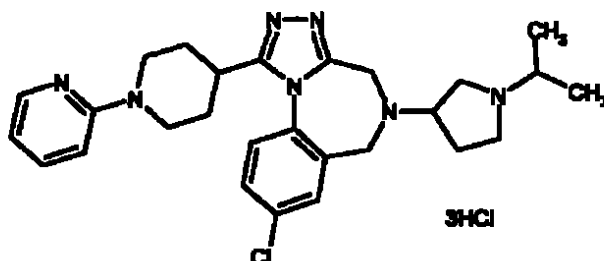


Se añadieron formaldehído (18 μ l, solución al 37% en peso en agua,
5 0,22 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (47 mg, 0,22 mmol) a una solución de
la amina del ejemplo 56 (100 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) y la
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la mezcla
se agitó vigorosamente durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase
10 orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente. El producto se
destiló azeotrópicamente con éter, produciendo el compuesto del título (60 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,74-2,30 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,93 (s, 2H), 3,12 (t, 1H), 3,23 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,15 (d, 1H).

5 EM IQPA m/z 584 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 90: Triclorhidrato de 8-cloro-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



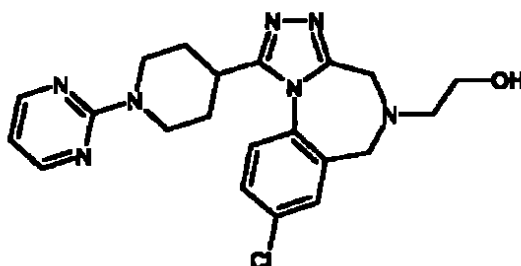
10 Se añadieron acetona (0,1 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (47 mg, 0,22 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 56 (100 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y las
15 fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente. El producto se trató con ácido clorhídrico etéreo, produciendo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,43 (d, 6H), 1,85-2,70 (m, 4H), 3,35-4,85
20 (m, 17H), 7,02 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,06 (t, 1H).

EM IQPA m/z 492 $[\text{MH}]^+$.

282
283

Ejemplo 91: 2-[8-Cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanol

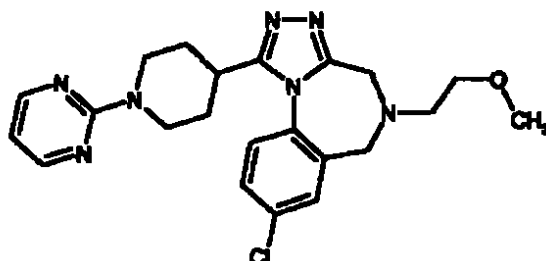


Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,62 mmol) seguido de 2-
5 cloroetanol (52 μ l, 0,78 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 12 (200
mg, 0,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla de reacción se
agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a
presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1) como
10 eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (120
mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,62-2,22 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,84 (m,
2H), 3,00 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,38-3,90 (m, 6H), 4,80 (m, 2H), 6,46 (m, 1H),
7,38 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,30 (s, 2H).

15 EM IQPA m/z 426 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 92: 8-Cloro-5-(2-metoxi-etil)-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

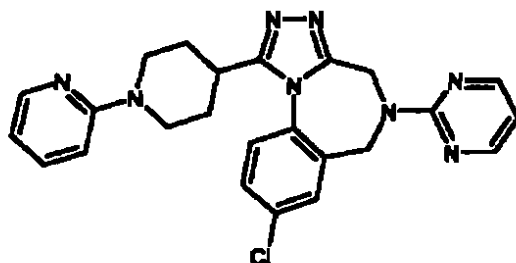


Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,62 mmol) seguido de 2-bromometoxietano (0,2 ml, 0,62 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 12 (200 mg, 0,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), dando el compuesto del título en forma de una goma (76 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,84-2,16 (m, 4H), 2,78-3,20 (m, 5H), 3,20-4,50 (m, 9H), 4,80 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,30 (d, 2H).

EM IQPA m/z 462 $[\text{MNa}]^+$

Ejemplo 93: 8-Cloro-5-pirimidin-2-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

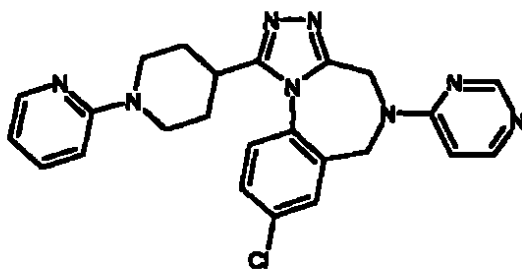


Una mezcla de la amina del ejemplo 4 (200 mg, 0,53 mmol), 2-cloropirimidina (66 mg, 0,58 mmol) y carbonato potásico (72 mg, 0,53 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaban materiales de partida, así que se
5 añadió más 2-cloropirimidina (66 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 72 horas más. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, lavado con una solución de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión
10 reducida. El aceite amarillo residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (117 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,61-2,40 (m, 4H), 2,82-3,19 (m, 3H), 3,63-4,48 (m, 4H), 5,60-5,84 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43
15 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,38 (d, 2H).

EM IQPA *m/z* 459 [MH]⁺

Ejemplo 94: 8-Cloro-5-pirimidin-4-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



20 Una mezcla de la amina del ejemplo 4 (500 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (480 mg, 3,5 mmol) y 4-cloropirimidina (300 mg, 2,6 mmol) se agitó a

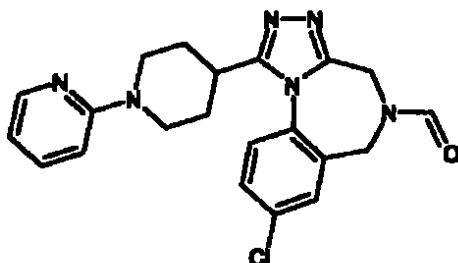
285
286

95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera (5 x), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 5 diclorometano:metanol (del 100:0 al 95:5) como eluyente y el producto se trituró con éter dietílico, produciendo el compuesto del título (80 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,80-2,24 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,90-4,43 (m, 4H), 5,20-5,80 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (s, 10 1H).

EM IQPA *m/z* 459 [MH]⁺

Ejemplo 95: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carbaldehído



15 Una solución de la amina del ejemplo 4 (300 mg, 0,79 mmol) en ácido fórmico (15 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título.

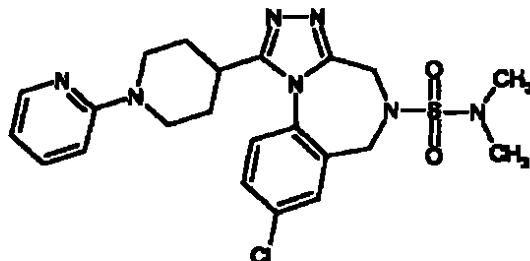
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60-2,42 (m, 4H), 2,98-3,24 (m, 3H), 3,78-4,58 (m, 5H), 5,43 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m,

286
287

1H), 7,60 (d, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).

EM IQPA m/z 409 [MH]⁺

Ejemplo 96: Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico



5

Se añadió cloruro de dimetilsulfamolio (0,12 ml, 1,08 mmol) a una solución de la amina del ejemplo 4 (140 mg, 0,36 mmol) y piridina (90 μ l, 1,08 mmol) en diclorometano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material
10 de partida, así que se añadió más cloruro de dimetilsulfamolio (0,08 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas más. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por
15 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (120 mg).

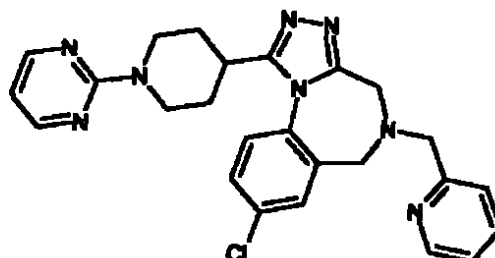
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,58-1,94 (m, 2H), 2,10-2,40 (m, 2H), 2,78-3,02 (m, 8H), 3,15 (m, 1H), 3,62-4,00 (m, 2H), 4,21-4,97 (m, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

20

EM IQPA m/z 488 [MH]⁺

~~287~~
295

Ejemplo 97: 8-Cloro-5-piridin-2-ilmetil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (277 mg, 1,31 mmol) a una
5 mezcla de la amina del ejemplo 12 (250 mg, 0,65 mmol), carboxaldehído de 2-
piridina (105 mg, 0,98 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (5 ml),
se enfrió a 5°C y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura
ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió amoníaco
0,88, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de
10 magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol
(95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título (167 mg).

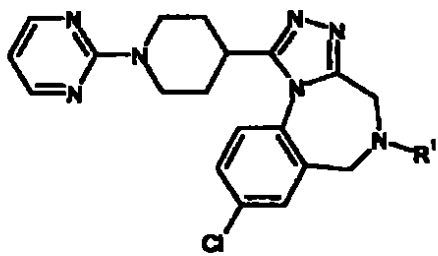
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,78-2,26 (m, 4H), 3,00, 3,18 (2 x m, 4H),
3,35-3,60, 3,80-3,98 (2 x m, 5H), 4,80 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37
15 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,60 (d, 1H).

EM IQPA *m/z* 473 [MH]⁺

208
289

Ejemplos 98 a 99:

Los siguientes compuestos de estructura general:



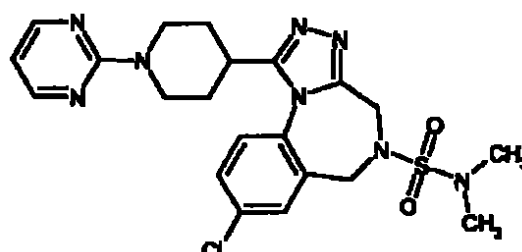
se prepararon a partir de las aminas apropiadas siguiendo un procedimiento
5 similar al descrito en el ejemplo 97.

Ej. N°	R¹	Datos
98		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,79-2,12 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,26-3,64 (m, 3H), 4,06 (m, 3H), 4,65-5,00 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,28 (d, 2H). EM IQPA <i>m/z</i> 479 [MH] ⁺
99		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,75-2,25 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,20-4,06 (m, 6H), 4,79 (m, 2H), 6,33

289
290

		(s, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 8,26 (m, 2H). EM IQPA m/z 462 [MH] ⁺
--	--	---

Ejemplo 100: Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-
4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico



Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (77 μ l, 0,44 mmol) seguido de
5 cloruro de dimetilsulfamolio (50 μ l, 0,44 mmol) a una solución enfriada con hielo
de la amina del ejemplo 12 (150 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) y la
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El
análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, así que se añadieron
más cloruro de dimetilsulfamolio (91 μ l, 0,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina
10 (140 μ l, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18
horas más. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió
entre diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico, las fases se
separaron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto bruto
se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
15 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo el
compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (135 mg).

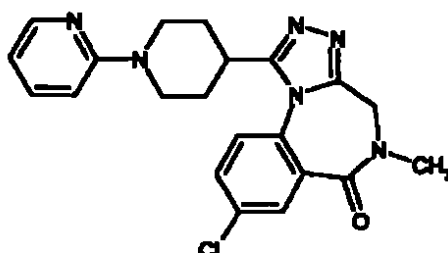
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,58-1,89 (m, 2H), 2,16-2,35 (m, 2H), 2,83-

290
291

3,19 (m, 9H), 3,63-3,99 (m, 2H), 4,59-4,97 (m, 4H), 6,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,30 (d, 2H).

EM IQPA m/z 489 [MH]⁺

5 **Ejemplo 101: 8-Cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4,5-dihidro-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-ona**

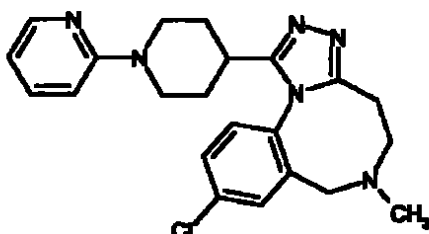


Se añadió ácido acético (2 gotas) a una solución de la amina de la preparación 62 (250 mg, 0,59 mmol) en tolueno (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:diclorometano:metanol (del 100:0:0 al 0:95:5) como eluyente. El producto se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 10 ml) y éter (4 x 10 ml), dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (151 mg).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,45 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,85-3,35 (m, 5H), 4,10 (m, 1H), 4,32-4,60 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,61-7,84 (m, 3H), 8,00 (s, 1H).

EM IQPA m/z 409 [MH]⁺

Ejemplo 102: 13-Cloro-9-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,9-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11)3,5,12,14-pentaeno



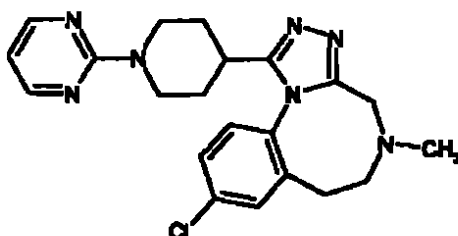
Una mezcla del compuesto de la preparación 80 (140 mg, 0,55 mmol) y
5 la hidrazida de la preparación 1 (121 mg, 0,55 mmol) en etanol (2 ml) se
calentó a reflujo durante 23 horas y después se dejó enfriar. La mezcla se
concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en
columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de
diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (del 100:0:0 al 90:10:1). El producto se
10 disolvió en diclorometano (6 ml), la solución se trató con isocianato unido a
polímeros (0,6 g, 1,5 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se
filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del
título (57 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 2,18 (m, 1H),
15 2,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,83-3,05 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,61
(d, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,19 (d, 1H),
7,42 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,14 (m, 1H).

EM IQPA *m/z* 409 [MH]⁺

292
293

Ejemplo 103: 13-Cloro-8-metil-3-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno

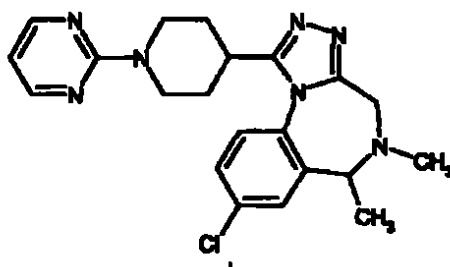


Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución del compuesto de la preparación 63 (1,60 g, 3,72 mmol) en tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente. El producto se suspendió en diclorometano (100 ml) y se trató con carbono activado. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (96:4) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (469 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,27 (d, 2H).

EM IQPA *m/z* 410 [MH]⁺

Ejemplo 104: 8-Cloro-5,6-dimetil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

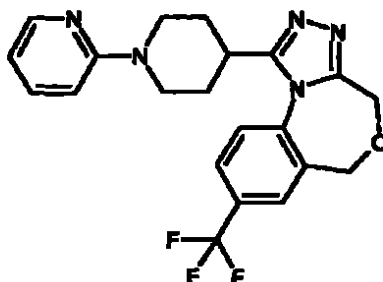


Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del compuesto
5 de la preparación 64 (0,9 g, 2,10 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de
reacción se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se lavó con
una solución de bicarbonato sódico y salmuera y después se evaporó a presión
reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de
sílice usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, produciendo el
10 compuesto del título en forma de una espuma blanca (530 mg).

¹H RMN (400 MHz, C₂D₂Cl₄ a 373 K): δ 1,23 (d, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,03
(m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,01-3,19 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,63 (m,
1H), 4,64 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,26
(d, 2H).

15 EM IQPA *m/z* 432 [MNa]⁺.

Ejemplo 105: 1-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-4H,6H-5-oxa-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno

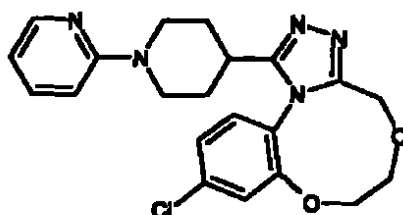


Se añadió hidruro sódico (81 mg, dispersión al 60% en aceite mineral,
5 2,03 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-amino-5-trifluorometilfenilmetanol (documento WO 99/05147, pág 60) (350 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución del cloruro de la preparación 5 (560 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y una vez que se completó la
10 adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y la mezcla se repartió entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel
15 de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, produciendo un sólido blanco (560 mg).

Una mezcla de este sólido en xileno (20 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico (40 mg) se agitó a 140°C durante 18 horas. La solución enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (del 97:3:0,3 al 90:10:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un

¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 1.98 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.03 (m, 3H).

Ejemplo 106: 10-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-6,7-dihidro-4H-5,8-dioxa-2,3,12b-triaza-benzo[a]ciclopenta[c]ciclononeno

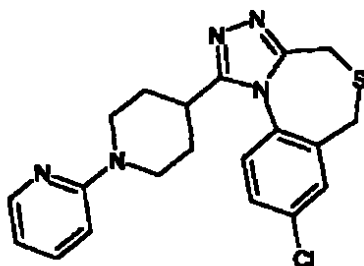


¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 1,30 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,74-2,98 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 4,37 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,02 (m, 1H).

EM IQPA m/z 412 [MH]⁺

296
297

**Ejemplo 107: 8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-tia-
2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno**

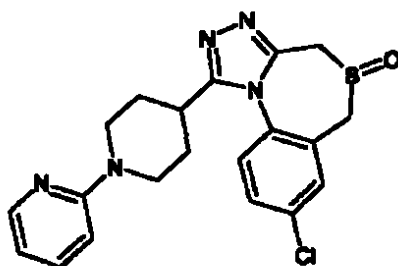


A una solución de la tioamida de la preparación 87 (581 mg, 2,53 mmol)
5 en butan-1-ol (20 ml) se le añadió la hidrazida de la preparación 1 (557 mg, 2,53 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una
10 espuma blanquecina (825 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,40 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,20 (d, 1H)

15 EM IQPA *m/z* 398 [MH]⁺

Ejemplo 108: 5-Óxido de 8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-tia-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno

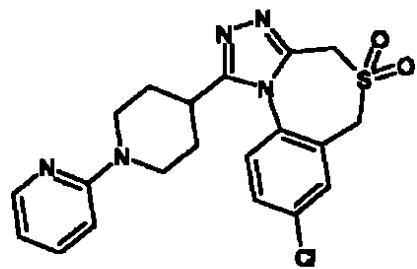


A una solución del sulfuro del ejemplo 107 (150 mg, 0,38 mmol) en
5 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (5 ml) se le añadió una solución acuosa al
30% de peróxido de hidrógeno (0,09 ml). La mezcla de reacción resultante se
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de repartirse con sulfito
sódico acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se
filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en
10 columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88
(95:5:0,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una
espuma blanquecina (64 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 2,20 (m, 1H),
2,30 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,18 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,90 (d,
15 1H), 4,22 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,40
(d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

EM IQPA *m/z* 436 [MH]⁺

Ejemplo 109: 5,5-Dióxido de 8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-5-tia-2,3,10b-triaza-benzo[e]azuleno



A una solución del sulfuro del ejemplo 107 (150 mg, 0,38 mmol) en ácido
 5 1,1,1-trifluoroacético (5 ml) se le añadió una solución acuosa al 30% de
 peróxido de hidrógeno (0,09 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a
 temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluirse con una solución acuosa
 de carbonato ácido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase
 orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó,
 10 produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (108
 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (m, 1H),
 2,82 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,40 (m,
 1H), 4,80 (dd, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,405 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H)
 15 EM IQPA *m/z* 452 [MH]⁺

Ejemplo 110:

Los ejemplos de los compuestos específicos, ensayados en la
 exploración 1.0 (ensayo de unión al filtro V_{1A}) como se ha descrito
 anteriormente, se ilustran en la siguiente tabla

Ejemplo N°	K _i (nM)
5	4,66

299
300

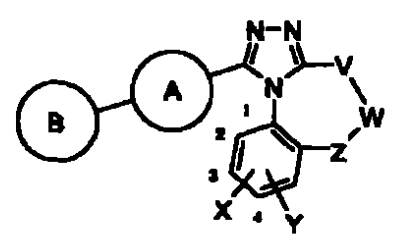
6	2,37
8	2,47
11	0,68
13	13,86
15	4,71
24	1,00
27	1,25
38	4,63
59	1,32
73 y 74	6,84 y 6,02
93	2,33
96	0,24
100	0,77
102	4,16
103	2,02

300
301

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara, como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

V representa $-(CH_2)_d(O)_e-$, $-CO-$ o $-CH(\text{alquilo } C_{1-8})-$;

W es $-O-$, $-S(O)_r-$ o $-N(R^1)-$

10 R^1 representa H, alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$ o $(CH_2)_b\text{het}^1$;

het^1 representa un heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 átomos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} ;

15 X e Y representan independientemente H, alquilo C_{1-8} , halógeno, OH, CF_3 , OCF_3 , OR^4 ;

Z representa $-(CH_2)_f(O)_g-$, $-CO-$ o $-CH(\text{alquilo } C_{1-8})-$;

El anillo A representa un heterociclo saturado que contiene N de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido con OH y en el que opcionalmente al
20 menos un N de anillo está sustituido con O;

El anillo B representa fenilo o un heterociclo insaturado que contiene N

de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃ y en el que opcionalmente al menos un N de anillo está sustituido con O;

R² y R³ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆ [opcionalmente
5 sustituido con OH, halógeno, N(alquilo C₁₋₆)₂ o alquiloxi C₁₋₆], alquiloxi C₁₋₆,
N(alquilo C₁₋₆)₂ o [cicloalquilo C₃₋₈];

o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
representan independientemente un heterociclo de 3 a 8 átomos,
opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

10 R⁴ representa alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
a y c representan independientemente 0, 1 ó 2;
b, e y g representan independientemente 0 ó 1; y
d y f representan independientemente 1 ó 2.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W representa
NR¹.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2,
donde R¹ representa H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_bCOR² o SO₂R²;

20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
donde R¹ es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde R² es
25 morfolinilo o pirimidinilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆

[opcionalmente sustituido con OH, halógeno, N(alquilo C₁₋₆)₂, o alcoxi C₁₋₆] o NMe₂).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde X
5 es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde Y
está en la posición 4 del anillo fenileno (de acuerdo con la numeración de
fórmula (I)) a la que está unido.

10

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde Y es cloro.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el
anillo A se une al anillo B mediante un átomo de nitrógeno en el anillo A.

15

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el
anillo A representa piperidinilo (opcionalmente sustituido con OH, y
opcionalmente al menos un N está sustituido con O).

20 11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el
anillo B representa piridinilo o pirimidinilo (opcionalmente sustituido con OH,
halógeno, CN, CONH₂, CF₃, OCF₃ y opcionalmente al menos un N de anillo
está sustituido con O).

25 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde el anillo B

303
304

representa piridinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde V representa -CH₂-.

5

14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde Z representa -CH₂-.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
10 donde cuando R² y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos representan un heterociclo, el heterociclo está seleccionado entre piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilo, o morfolinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

15 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

Triclorhidrato de 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

Triclorhidrato de 8-cloro-5-isopropil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

20 Diclorhidrato de 1-[8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona;

8-Cloro-5-metanosulfonil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

25 8-Cloro-5-metil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

304
305

8-Cloro-5-metanosulfonil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

13-Cloro-8-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno;

5 13-Cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-8-oxa-2,4,5-triaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno;

1-[8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona;

10 [8-Cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-morfolin-4-il-metanona;

(+) o (-)-8-Cloro-5-(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

8-Cloro-5-pirimidin-2-il-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

15 Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico;

Dimetilamida del ácido 8-cloro-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-sulfónico;

20 13-Cloro-9-metil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-2,4,5,9-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno;

13-Cloro-8-metil-3-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-2,4,5,8-tetraaza-triciclo[9,4,0,0*2,6*]pentadeca-1(11),3,5,12,14-pentaeno; o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

305
306

reivindicaciones 1 a 16 como medicamento.

18. Un procedimiento para el tratamiento de la ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia
5 cardíaca, edema, hipernatremia), dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo del crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud, que comprende administrar una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a un paciente que padece tal trastorno.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde el trastorno es dismenorrea (primaria o secundaria)

15

20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), dismenorrea
20 (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo del crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) o enfermedad de Raynaud.

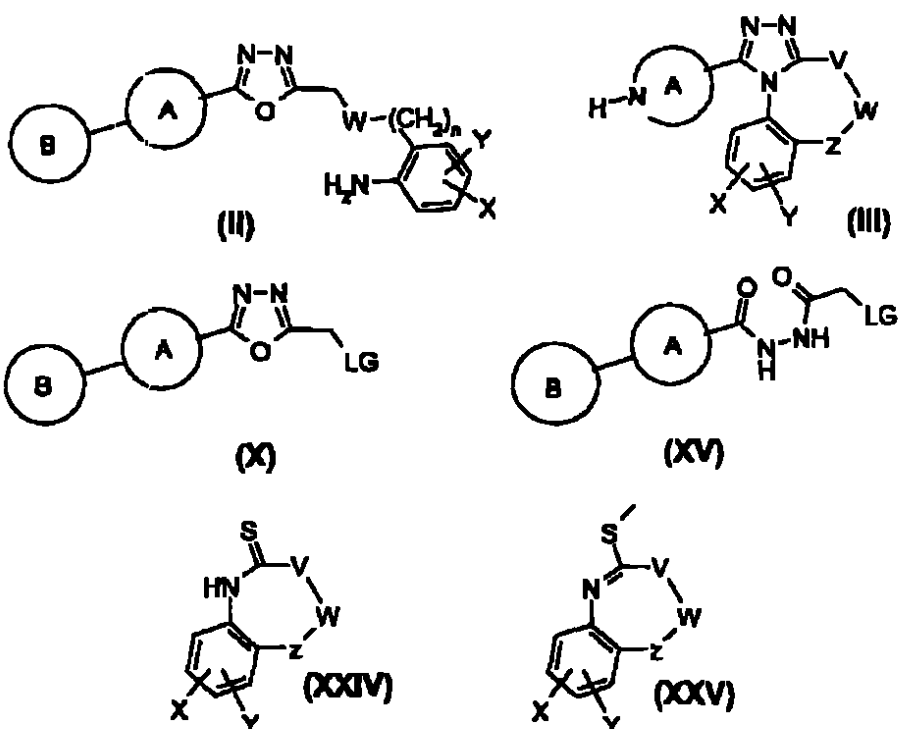
25 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, para el tratamiento de

306
307

dismenorrea (primaria o secundaria).

22. Una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Intermedios de fórmulas (II), (III), (X), (XV), (XXIV) y (XXV):

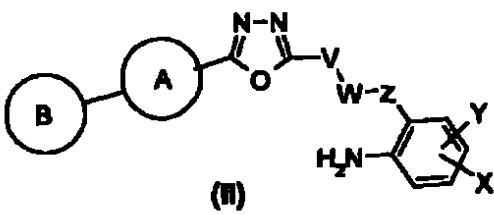


10 en las que W, X, Y, Z, anillos A y B, y n son como se han definido en la reivindicación 1 y LG representa un grupo saliente adecuado.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

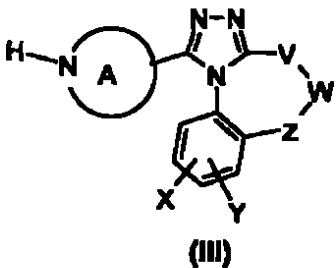
307
308

que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un catalizador ácido



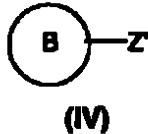
5 donde los anillos A y B y los grupos W, X, Y, y n son como se han definido anteriormente.

25. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



10

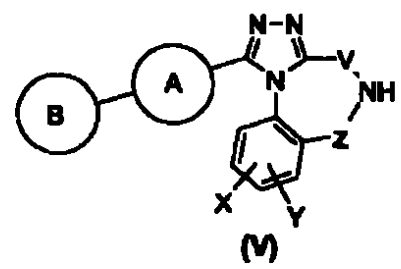
con un compuesto de fórmula (IV)



en la que los anillos A y B y los grupos W, X, Y, y n son como se han definido en la reivindicación 1, y Z' representa un grupo saliente tal como halógeno.

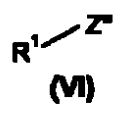
15

26. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, donde W representa NR^1 , o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



5

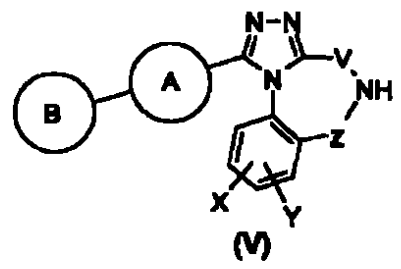
con un compuesto de fórmula (VI)



en la que los anillos A y B y los grupos R^1 , X, Y, y n son como se han definido en la reivindicación 1 y Z' representa un grupo saliente tal como halógeno.

10

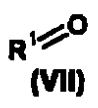
27. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, donde W representa NR^1 , o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



15

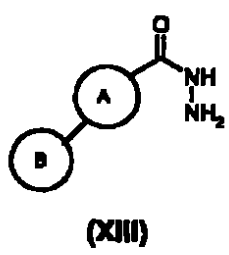
con un compuesto de fórmula (VII)

309
310

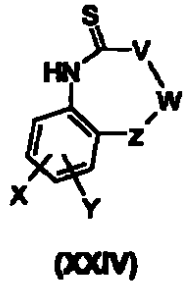


en la que los anillos A y B y los grupos R¹, X, Y, y n son como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 28. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



con un compuesto de fórmula (XXIV)



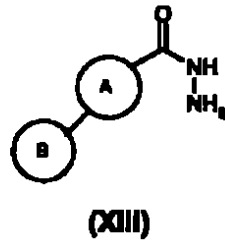
10

en la que los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

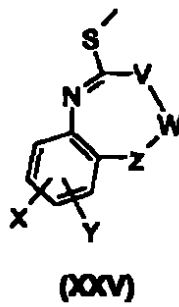
29. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha
15 definido en la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)

910
311

224



con un compuesto de fórmula (XXV)



en la que los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, y Z son como se han
5 definido en la reivindicación 1.

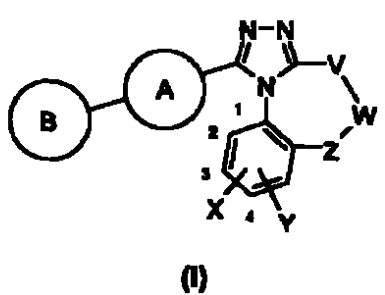
10

15

3A
312

RESUMEN
COMPUESTOS DE TRIAZOL ÚTILES EN TERAPIA

5 Uncompuesto de fórmula (I)



O un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 U representa $-(CH_2)_d(O)_z-$, $-CO-$, o $-CH(\text{alquil } C_{1-6})-$;

W representa $-O-$, $-S(O)_x-$, o $-N(R^1)-$

R^1 representa H, alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_bCOR^2$, $CO(CH_2)_bNR^2R^3$, SO_2R^2 , $(CH_2)_cOR^2$, $(CH_2)_cNR^2R^3$, o $(CH_2)_b\text{het}^1$;

15 het^1 representa un heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 átomos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, o S, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

X e Y representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , halógeno, OH, CF_3 ,

20 OCF_3 , OR_4 ;

312
313

Z representa $-(\text{CH}_2)_r(\text{O})_g$, $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})-$;

El anillo A representa un heterociclo de 4-7 miembros, saturado y que contiene N, opcionalmente sustituido con OH, y en el que opcionalmente por lo menos un N del anillo está sustituido con O;

- 5 El anillo B representa fenilo o un heterociclo de 4-7 miembros, insaturado y que contiene N, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, CONH_2 , CF_3 , OCF_3 , y en el que opcionalmente por lo menos un N del anillo está sustituido con O;

- R^2 y R^3 representan independientemente H, alquilo C_{1-8} [opcionalmente
10 sustituido con OH, halógeno, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, o alquil C_{1-8} oxi], alquil C_{1-8} oxi, N
(alquilo $\text{C}_{1-8})_2$, o [cicloalquilo C_{3-8}]

O R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan independientemente un heterociclo de 3 a 8 átomos, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} ;

- 15 R^4 representa alquilo C_{1-8} lineal o ramificado,
a y c representan independientemente 0, 1 ó 2;
b, e y g representan independientemente 0 ó 1;
d y f representan independientemente 1 ó 2;
son útiles en el tratamiento de la dismenorrea.

313
314

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Global Research and Development
c/o Wood, David J.
Ramsgate Road
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de recibido 20 de septiembre de 2004, Oficina de Patentes
Europea

Fecha de envío: 20.09.2004

Referencia del solicitante o representante: PC25539A

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB04/000432

Fecha de presentación internacional: 09.02.2004

Fecha de prioridad: 19.02.2003

Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver

también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340 -2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016.

Funcionario Autorizado: Janzing, M.
Tel: + 31 70 340 41-40

314
315

315
316

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25539A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB2004/000432
Fecha de presentación internacional: 09.02.2004
Fecha de prioridad: 19.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: C07D487/04, A61K31/55, A61K31/501, A61K31/4427, A61P29/00, C07D498/04, C07D401/04, C07D413/14, C07D513/04.
Solicitante: PFIZER LIMITED et. al

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de 3 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 08.03.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 20.09.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340 -2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016.

Funcionario Autorizado: Bosma, P
Tel: +31 70 340-3665

316

317

317
318

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB2004/000432

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

3-150	tal como se presentó originalmente
1, 2	recibido el 26 de julio de 2004 con carta de fecha 23.07.2004

Reivindicaciones, Nos.:

1-21, 25-29	tal como se presentó originalmente
22-24	recibido el 26 de julio de 2004 con carta de fecha 23.07.2004

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 18, 19

puesto que:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 18, 19 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

318
320

ver página adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-29
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-29
	No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-17, 20-29
	No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

Ver hoja adjunta

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

319
321

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000432

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las Reivindicaciones 18 y 19 que se refieren a la materia sujeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. De manera consecuente, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial para la materia sujeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Para la evaluación de las presentes reivindicación 18 y 19 sobre la cuestión de cuando son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados de Contratación PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente por la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce si es industrialmente aplicable la materia sujeto para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero es permitido, así mismo, las reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Sección V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

1) D1 describe ciertos compuestos tricíclicos (e.g. derivados de pirrolo [2.1-c][1,4c] benzodiazepina teniendo un grupo B-C-carbonil unido a el atomo-N de la benzodiazepina media, en la cual el B-C representa ciertos anillos aromnáticos (e.g. bifenil). Los compuestos de D1 son utiles en el tratamiento de a.o. ansiedad, enfermedades cardiovasculares, y dismenorrea.

Los compuestos de formula (I) difieren estructuralmente principalmente en que siendo derivados tricíclicos **triazol** teniendo un B-A- medio unido a el anillo triazol, en el cual A representa un **heterocíclico saturado** medio. Estos son útiles como agentes farmacéuticos.

Los intermedios acc. De la nueva reivindicación 23 no han sido encontrados en las bases de datos en línea. Por lo tanto la novedad es reconocida. El presente intermedio contribuye a la diferenciación estructural de los productos finales sobre el estado de la técnica (D1).

Por consiguiente la presente aplicación satisface el criterio expuesto en el Artículo 33(2) PCT y es considerado como nuevo con respecto a la técnica anterior como se definió en la regulaciones (Regla 64(1)-(3) PCT).

El problema es solucionado por medio de la presente aplicación que provee novedosos compuestos, los cuales son útiles en el tratamiento de a.o. ansiedad, enfermedades cardiovasculares y dismenorrea. Este problema ha sido resuelto por medio de derivados tricíclicos **triazol** teniendo un B-A- medio unido a el anillo triazol, en el cual A representa un **heterocíclico saturado** medio.

Desde la técnica anterior permitida no ha habido incentivos para el uso del tipo de estructuras mencionadas anteriormente. La presente aplicación

consecuentemente satisface el criterio expuesto en el Artículo 33(3)PCT, porque la materia sujeto de las reivindicaciones 1-29 es considerada como no obvia e implica un nivel inventivo con respecto a la Regla 65(1)(2) PCT.

Aplicabilidad Industrial

Los compuestos de formula (I) son útiles en el tratamiento de eg ansiedad, enfermedades cardiovasculares, dismenorrea e inflamación.

322

324

COMPUESTOS DE TRIAZOL ÚTILES EN TERAPIA

Esta invención se refiere a nuevos compuestos útiles en terapia, y a procedimientos para la preparación de, y a los intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen y a los usos de, tales derivados.

La solicitud de patente japonesa N° 09328484 describe quinoxalinas de triazol útiles como agentes anti-alérgicos y anti-inflamatorios. La solicitud de patente japonesa N° 09132576 describe quinoxalinas de triazol útiles como agentes anti-alérgicos y anti-inflamatorios. La solicitud de patente japonesa N° 06135965 describe quinoxalinas de triazol útiles para curar y prevenir alergias, inflamación y enfermedades asociadas con PAF. La solicitud de patente japonesa N° 06128262 describe quinoxalinas de triazol útiles para intermedios de fármacos y agentes agroquímicos. La solicitud de patente WO 02/083678 describe derivados de benzodiazepina útiles para el tratamiento de ansiedad inter-alia, enfermedades cardiovasculares y dismenorrea.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. Pueden usarse para tratar agresión, enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno de ansiedad, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), cataratas, enfermedad del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastorno cognitivo, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea (primaria y secundaria), emesis (incluyendo mareos por movimiento), endometriosis, enfermedad gastrointestinal, glaucoma, enfermedad ginecológica, enfermedad cardíaca, retardo en el crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), isquemia, enfermedad

325
325

cardíaca isquémica, tumor pulmonar, trastorno de micción, mittlemerz, neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino), enfermedad pulmonar, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, insuficiencia renal, disfunción sexual masculina o femenina, choque séptico, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital o urolitiasis.

Son particularmente de interés, las siguientes enfermedades o trastornos: ansiedad, enfermedad cardiovascular (incluyendo angina, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema, hipernatremia), dismenorrea (primaria y secundaria), endometriosis, emesis (incluyendo mareos por movimiento), retardo del crecimiento intrauterino, inflamación (incluyendo artritis reumatoide), mittlemerz, preclampsia, eyaculación precoz, parto prematuro (pretérmino) y enfermedad de Raynaud.

En particular, muestran actividad antagonista de vasopresina y pueden usarse en el tratamiento de la dismenorrea (primaria y secundaria).

Hay una necesidad no satisfecha en el área de los trastornos menstruales y se estima que hasta un 90% de las mujeres que menstrúan están afectadas hasta cierto punto. Hasta un 42% de las mujeres faltan al trabajo o a otras actividades debido al dolor menstrual y se ha estimado que en los Estados Unidos se pierden alrededor de 600 millones de horas de trabajo al año como consecuencia de ello (costando alrededor de 2 billones de dólares en pérdida de productividad).

El dolor menstrual en el abdomen inferior está provocado por hiperactividad miometrial y por un flujo sanguíneo uterino reducido. Estos cambios patofisiológicos producen dolor abdominal que irradia hacia la

329
326

espalda y las piernas. Esto puede dar como resultado que las mujeres sientan náuseas, tengan dolores de cabeza y padezcan insomnio. Esta afección se denomina dismenorrea y puede clasificarse como dismenorrea primaria o secundaria.

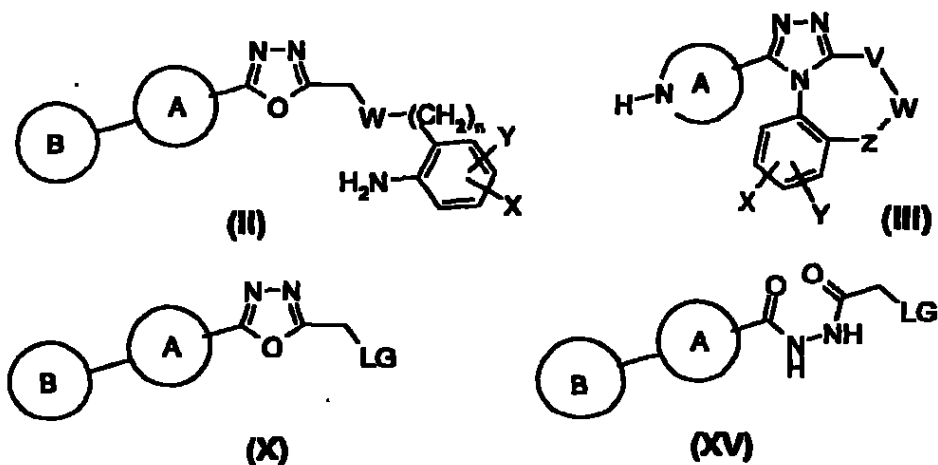
La dismenorrea primaria se diagnostica cuando no se identifica la anormalidad que provoca la afección. Ésta afecta hasta un 50% de la población femenina. Cuando está presente un trastorno ginecológico subyacente, tal como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), fibroides o cánceres, se diagnosticará dismenorrea secundaria. La dismenorrea secundaria se diagnostica en sólo aproximadamente un 25% de las mujeres que padecen dismenorrea. La dismenorrea puede producirse junto con menorragia, que afecta a aproximadamente el 12% de las remisiones a los servicios de los pacientes externos ginecológicos.

Actualmente, las mujeres que padecen dismenorrea primaria son tratadas con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) o con la píldora anticonceptiva oral. En los casos de dismenorrea secundaria puede emplearse la cirugía para corregir el trastorno ginecológico subyacente.

Las mujeres que padecen dismenorrea tienen niveles de vasopresina en circulación que son mayores que los observados en mujeres saludables en el mismo momento del ciclo menstrual. La inhibición de las acciones farmacológicas de vasopresina, en el receptor de la vasopresina uterino, puede prevenir la dismenorrea.

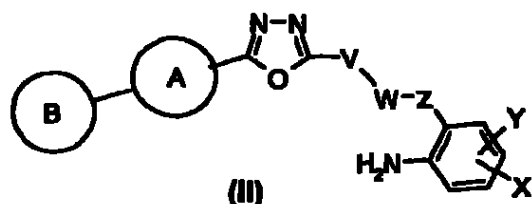
22. Una formulación farmacéutica incluyendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Intermedios de fórmulas (II), (III), (X), y (XV):



en las que V, W, X, Y, Z, anillos A y B, y n son como se han definido en la reivindicación 1 y LG representa un grupo saliente adecuado.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un catalizador ácido



En donde los anillos A y B y los grupos V, W, X, Y, Z y n son como se han definido anteriormente.

PATENT COOPERATION TREATY

326
328
HJB/STC

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Global Research and Develop
ment
c/o Wood, David, J.
Ramegate Road
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
20 SEP 2004

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)		20.09.2004
Applicant's or agent's file reference PC25539A		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2004/000432	International filing date (day/month/year) 09.02.2004	Priority date (day/month/year) 19.02.2003
Applicant PFIZER LIMITED et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
 European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140 

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

329

Applicant's or agent's file reference PC25539A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/IB2004/000432	International filing date (day/month/year) 09.02.2004	Priority date (day/month/year) 19.02.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487/04, A61K31/55, A61K31/501, A61K31/427, A61P28/00, C07D498/04, C07D401/04, C07D413/14, C07D513/04		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 3 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 08.03.2004	Date of completion of this report 20.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Bosma, P Telephone No. +31 70 340-3886 	

320
330

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB2004/000432

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

3-150 as originally filed
1, 2 received on 26.07.2004 with letter of 23.07.2004

Claims, Numbers

1-21, 25-29 as originally filed
22-24 received on 26.07.2004 with letter of 23.07.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

329
331

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB2004/000432**

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 18,19

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 18,19 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*);
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17,20-29
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

330
332

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 18 and 19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/083678 A (WYETH) 24 October 2002 (2002-10-24)

1) D1 describes certain tricyclic compounds (e.g. pyrrolo[2.1-c][1,4]benzodiazepine derivatives having a B-C-carbonyl group attached to the N-atom of the benzodiazepine moiety, in which the B-C represents certain aromatic rings (e.g. biphenyl). The compounds of D1 are useful in treating a.o. anxiety, cardiovascular diseases, and dysmenorrhoea.

The compounds of formula (I) mainly differ structurally in being tricyclic triazole derivatives having a B-A-moiety attached to the triazole ring, in which A represents a saturated heterocyclic moiety. They are useful as pharmaceutical agents.

The intermediates acc. to the new claim 23 were not found in the online databases. Therefore novelty is recognised. The present intermediates contribute to the structural differentiation of the end-products over the state of the art (D1).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/000432

331
333

Therefore the present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT and is considered to be new in respect of the prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

The problem to be solved by the present application is to provide further compounds, which are useful in treating a.o. anxiety, cardiovascular diseases, and dysmenorrhoea. This problem has been solved by the tricyclic triazole derivatives having a B-A-moiety attached to the triazole ring, in which A represents a saturated heterocyclic moiety.

From the available prior art there were no incentives to use the above mentioned type of structures. The present application consequently satisfies the criterion set forth in Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-29 is considered to be not obvious and to involve an inventive step in respect of Rule 65(1)(2) PCT.

Industrial Applicability

The compounds of formula (I) are useful in the treatment of eg anxiety, cardiovascular diseases, dysmenorrhoea, and inflammation.

PC25539

-1-

EPO - DG 1
28.07.2004 332 334

Triazole Compounds Useful in Therapy

(41)

This invention relates to novel compounds useful in therapy and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the
5 uses of, such derivatives.

Japanese patent application No. 09328484 describes triazole quinoxalines useful as anti-allergy and anti-inflammatory agents. Japanese patent application No. 09132576 describes triazole quinoxalines useful as anti-allergy and anti-inflammatory agents.
10 Japanese patent application No. 08135965 describes triazole quinoxalines useful for curing and preventing allergies, inflammation and PAF-associated diseases. Japanese patent application No. 06126262 describes triazole quinoxalines useful for intermediates of drugs and agrochemicals. WO 02/083678 describes benzodiazepine derivatives useful for treating *inter alia* anxiety, cardiovascular diseases and dysmenorrhoea.

15 The compounds of the present invention have been found to have useful pharmaceutical properties. They may be used to treat aggression, Alzheimer's disease, anorexia nervosa, anxiety, anxiety disorder, asthma, atherosclerosis, autism, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), cataract, central nervous system disease, cerebrovascular ischemia, cirrhosis, cognitive disorder, Cushing's disease, depression, diabetes mellitus, dysmenorrhoea (primary and secondary), emesis (including motion sickness), endometriosis, gastrointestinal disease, glaucoma, gynaecological disease, heart
20 disease, intrauterine growth retardation, inflammation (including rheumatoid arthritis), lechemia, ischemic heart disease, lung tumor, micturition disorder, mittlemerchz, neoplasm, nephrotoxicity, non-insulin dependent diabetes, obesity, obsessive/compulsive disorder, ocular hypertension, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor, pulmonary disease, Raynaud's disease, renal disease, renal failure, male or female sexual dysfunction, septic shock, sleep disorder, spinal cord injury, thrombosis, urogenital
25 tract infection or urolithiasis.
30

Particularly of interest are the following diseases or disorders:
anxiety, cardiovascular disease (including angina, atherosclerosis, hypertension, heart failure, edema, hypernatremia), dysmenorrhoea (primary and secondary), endometriosis,
35 emesis (including motion sickness), intrauterine growth retardation, inflammation

333
335

PC25539

-2-

(Including rheumatoid arthritis), mittlemerchz, preclampsia, premature ejaculation, premature (preterm) labor and Raynaud's disease.

5 In particular, they exhibit vasopressin antagonistic activity and can be used in the treatment of dysmenorrhoea (primary and secondary).

10 There is a high unmet need in the area of menstrual disorders and it is estimated that up to 90% of all menstruating women are affected to some degree. Up to 42% of women miss work or other activities due to menstrual pain and it has been estimated that around 600 million work hours a year are lost in the US as a result (costing around \$2 billion in lost productivity).

15 Menstrual pain in the lower abdomen is caused by myometrial hyperactivity and reduced uterine blood flow. These pathophysiological changes result in abdominal pain that radiates out to the back and legs. This may result in women feeling nauseous, having headaches and suffering from insomnia. This condition is called dysmenorrhoea and can be classified as either primary or secondary dysmenorrhoea.

20 Primary dysmenorrhoea is diagnosed when no abnormality causing the condition is identified. This affects up to 50% of the female population. Where an underlying gynaecological disorder is present, such as endometriosis, pelvic inflammatory disease (PID), fibroids or cancers, secondary dysmenorrhoea will be diagnosed. Secondary dysmenorrhoea is diagnosed in only approximately 25% of women suffering from dysmenorrhoea. Dysmenorrhoea can occur in conjunction with menorrhagia, which accounts for around 12% of referrals to gynaecology outpatients departments.

30 Currently, women suffering from primary dysmenorrhoea are treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) or the oral contraceptive pill. In cases of secondary dysmenorrhoea surgery may be undertaken to correct the underlying gynaecological disorder.

35 Women suffering from dysmenorrhoea have circulating vasopressin levels which are greater than those observed in healthy women at the same time of the menstrual cycle. Inhibition of the pharmacological actions of vasopressin, at the uterine vasopressin receptor, may prevent dysmenorrhoea.

AMENDED SHEET

2004-07-26

26. 07. 2004 334

PC25539

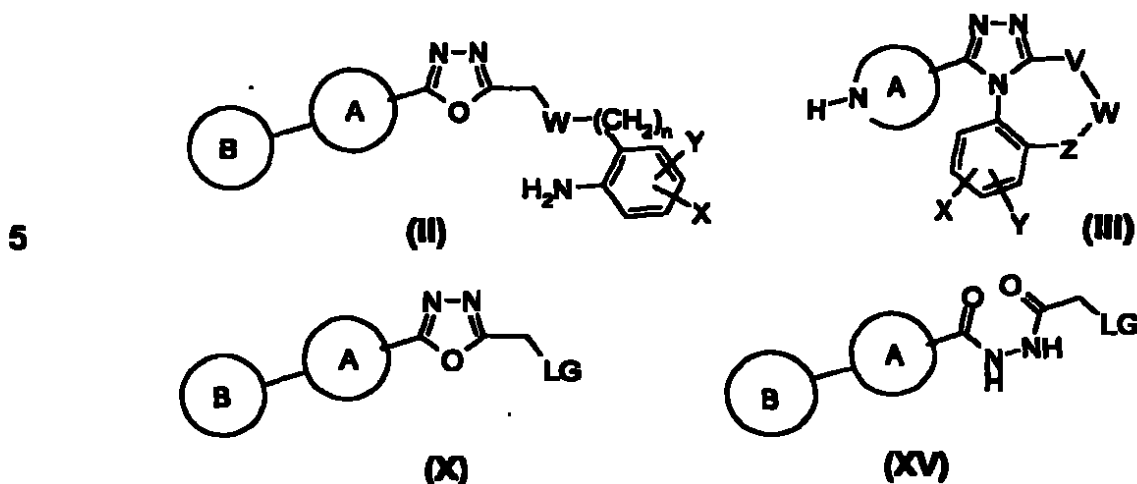
-155-

(41)

336

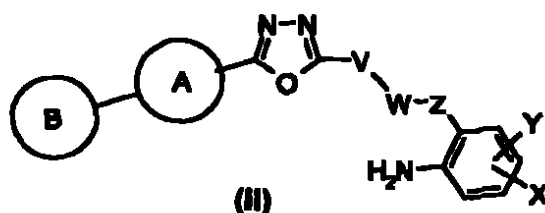
22. A pharmaceutical formulation including a compound according to any of claims 1 to 16, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

23. Intermediates of formulae (II), (III), (X), and (XV):



wherein V, W, X, Y, Z, rings A and B, and n are as defined in claim 1 and LG represents a suitable leaving group.

10 24. A process of making a compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising: reacting a compound of formula (II) with an acid catalyst



wherein rings A and B, and groups V, W, X, Y, Z and n are as defined above.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. International Application No
PCT/IB2004/000432

355
337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/55 A61K31/501 A61K31/4427 A61P29/00
C07D498/04 C07D401/04 C07D413/14 C07D513/04
/(C07D487/04, 249:00, 243:00), (C07D498/04, 267:00, 249:00), (C07D487/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/083678 A (WYETH) 24 October 2002 (2002-10-24) claims 1,21,22 -----	1,17-22
A	WO 00/43398 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 27 July 2000 (2000-07-27) page 1, line 11 - line 15; claims 1,13 -----	1,17-22
A	WO 98/20011 A (AMERICAN HOME PROD) 14 May 1998 (1998-05-14) page 3, line 7 - line 12; claims 1,30 ----- -/--	1,17-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	☒ Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "S" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 May 2004	Date of mailing of the international search report 08. 07 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patenlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer Bosma, P

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2004/000432

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRESLIN, HENRY J. ET AL: "Synthesis and anti-HIV activity of 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (TBO) derivatives. Truncated 4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1,H)-ones (TIBO) analogues" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, vol. 7, no. 11, 1999, pages 2427-2436, XP002281360 compound 4y	23
X	ASHWOOD, MICHAEL S. ET AL: "Synthesis of 5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5-a][4,1]benzoxazepin-6-ones and their transformation into 5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-ones" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY, CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, no. 11, 1989, XP002281361 compound 4c	23
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1998, ALBRIGHT, JAY DONALD ET AL: "Preparation of tricyclic benzazepine as vasopressin antagonists" XP002281362 retrieved from STN Database accession no. 1998:42402 CAS RN 201686-78-4 abstract & WO 97/49707 A1 (AMERICAN CYANAMID CO., USA) 31 December 1997 (1997-12-31)	23
X	GOEL ET AL: "Reaction of phosphorous pentasulfide ith organolithiums. An in situ reagent for the preparation of thiolactams" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 2, 1987, pages 162-164, XP002147683 ISSN: 0039-7881 compound 19	23
X	EP 0 362 942 A2 (MERCK SHARP AND DOHME LTD., UK) 11 April 1990 (1990-04-11) examples 3,4	23
X	US 5 438 035 A (GUACIARO MICHAEL A ET AL) 1 August 1995 (1995-08-01) claim 1; example 11	23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/182664/600432

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/000432

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02083678	A	24-10-2002	CA 2443490 A1 EP 1377586 A1 WO 02083678 A1 US 2003008863 A1	24-10-2002 07-01-2004 24-10-2002 09-01-2003
WO 0043398	A	27-07-2000	AT 249465 T AU 772397 B2 AU 2201400 A BR 9917086 A CA 2360767 A1 CN 1339038 T CZ 20012598 A3 DE 69911259 D1 DK 1147115 T3 EP 1147115 A2 ES 2207333 T3 HU 0105034 A2 NO 20013515 A NZ 512960 A PL 349778 A1 PT 1147115 T TR 200102069 T2 WO 0043398 A2 US 2002103373 A1	15-09-2003 29-04-2004 07-08-2000 30-10-2001 27-07-2000 06-03-2002 14-08-2002 16-10-2003 12-01-2004 24-10-2001 16-05-2004 29-04-2002 17-09-2001 30-01-2004 09-09-2002 27-02-2004 21-11-2001 27-07-2000 01-08-2002
WO 9820011	A	14-05-1998	AT 250607 T AU 737689 B2 AU 4909797 A BR 9713253 A CA 2268327 A1 CN 1234801 A DE 69725182 D1 DE 69725182 T2 DK 1021444 T3 EP 1021444 A1 ES 2206693 T3 HU 9904514 A2 JP 2001503759 T KR 2000052978 A NZ 335483 A PT 1021444 T TW 496869 B WO 9820011 A1 ZA 9709782 A	15-10-2003 30-08-2001 29-05-1998 03-11-1999 14-05-1998 10-11-1999 30-10-2003 24-06-2004 19-01-2004 26-07-2000 16-05-2004 28-05-2000 21-03-2001 25-08-2000 28-09-2001 27-02-2004 01-08-2002 14-05-1998 30-04-1999
WO 9749707	A1	31-12-1997	US 5753648 A AU 731925 B2 AU 3406397 A BR 9710087 A CA 2258885 A1 CN 1231566 A EP 0915876 A1 HU 0001162 A2 JP 2000510154 T KR 2000022297 A NZ 332605 A	19-05-1998 05-04-2001 14-01-1998 10-08-1999 31-12-1997 13-10-1999 19-05-1999 28-09-2000 08-08-2000 25-04-2000 29-09-2000
EP 0362942	A2	11-04-1990	AT 140229 T	15-07-1996

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/000432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0362942	A2	CA 1336976 C	12-09-1995
		DE 68926810 D1	14-08-1996
		DE 68926810 T2	23-01-1997
		DK 491089 A	07-04-1990
		IE 893211 L	06-04-1990
		JP 2157281 A	18-06-1990
		US 4977258 A	11-12-1990
US 5438035	A	01-08-1995	NONE

338
340

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. acción 65077674 02003300
Fecha (AMD) 2025-08-05 17:05:37
Trámite 011 PCT-PTENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 337

339
341

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	Radicación No.	5 77674
	Solicitud internacional	IB2004/000432
	Fecha inicio fase nacional	19/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	00720

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

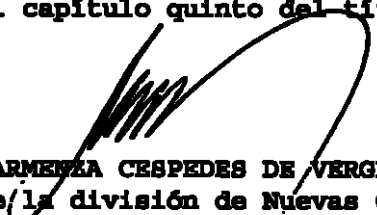
1. La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. Aclarar el motivo por el cual el Señor J. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías: Secretario Asistente con Pharmacia & Upjohn Company, Vicepresidente con Pfizer Products Inc, Asistente General Consejero de Patentes en Pfizer Inc, Secretario Asistente con Warner Lambert Company LLC.

3. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional con los relacionados en la solicitud nacional. De acuerdo con lo anterior presentar la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 OCT 2020
adpal